2023 16+
ТОМ 14 Volume
Выпуск 4 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей
https://journals.eco-vector.com/pediatr

Редакционная коллегия

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

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

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

А.Г. Васильев (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

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

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

В.А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.G. Vasiliev (Leading Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova – Technical 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. Arsentiev — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (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).

V.A. Ilukhina – Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (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). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

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

V.I. Oryol – 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).

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР
Pediatrician (St. Petersburg)
Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге
ISSN 2079-7850
eISSN 2587-6252
Key title: Pediatr (Saint Petersburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год

Учредители: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

©ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Подписка на печатную версию: Объединенный каталог «Пресса России» https://www.pressa-rf.ru
подписной индекс
70479 — на полугодие
81557 — на год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

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*.

Издатель, учредитель:
ООО «Эко-Вектор»
Щепин Е.В. (генеральный директор)
Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)
Смирнова И.В. (корректор)
Еленин В.А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел: (812) 784-97-51, e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17,75.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург,
наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 3-9890-lv.
Подписано в печать 29.08.2023
Выход в свет 07.09.2023

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

* Постановление Правительства РФ от 20 марта 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. Тимченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

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

Редакционный совет

Г. Алиев — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли», Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

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

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

Е.М. Булатова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

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

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

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

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

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. 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, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. 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, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

Н.П. Шабалов — доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

Editorial Council

G. Aliev – Prof., PhD (biology), President and CEO "GALLY"
International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

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

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

E.M. Bulatova – 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), Acting 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 State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

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

Yu.V. Lobzin – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (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).

N.P. Shabalov — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.О. Иванов, Л.В. Дитковская, О.И. Марьина, М.Е. Туркунова, Е.Н. Суспицын, Т.И. Прохорович
Врожденный органический гиперинсулинизм. Спектр фенотипов, обусловленных вариантами в гене *ABCC8* 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. Цымбал, В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов, Н.Б. Думова, М.А. Пахомова
Обследование и лечение детей с бронхообструктивным синдромом, поступивших в пульмонологическое отделение. 13

В.В. Евреинов, Т.А. Жирова
Нутритивный статус детей с тяжелыми формами церебрального паралича, проходивших оперативное ортопедическое лечение по поводу спастических вывихов бедер 23

А.В. Федорова, В.Ф. Суховецкая, В.Н. Тимченко, А.Г. Васильев, Т.А. Каплина, С.Л. Баннова, Е.В. Баракина, Т.М. Чернова, М.Д. Субботина, Н.В. Павлова, А.Н. Назарова, О.В. Булина, Е.Б. Павлова
Острый ВЭБ-мононуклеоз у детей различного возраста, госпитализированных в инфекционный стационар Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2017–2020 гг. 33

В.В. Дмитренко, П.В. Павлов, В.А. Верезго, М.Л. Захарова, Д.В. Бреусенко, Ю.А. Курьянова, О.Е. Кукушкина, О.К. Горкина
Рубцовые осложнения хирургического лечения респираторного папилломатоза в клинике Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета в период с 2019 по 2021 г. 43

Д.С. Эсмедляева, Н.П. Алексеева, М.Е. Дьякова, А.Н. Муравьев, Б.М. Ариэль, Т.И. Виноградова
Система «матриксные металлопротеиназы/ингибиторы» в оценке эффективности лечения экспериментального нефротуберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя 51

М.В. Гавщук, В.И. Орел, Г.О. Багатурия, О.В. Лисовский, М.Д. Прудникова, А.В. Косулин, А.Г. Васильева
Апробация нового способа тренировки специалистов для овладения техникой чрескожной эндоскопической гастростомии в паллиативной педиатрии 59

Е.А. Астахова, Т.В. Александрова, М.В. Александров
Электроэнцефалографические корреляты латеральной дислокации при острой церебральной недостаточности ... 67

М.Ф. Ипполитова
Условия и объемы оказания медицинских услуг в сфере охраны репродуктивного здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга в 2020–2021 гг. 73

В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Д.О. Иванов, О.Л. Красногорская
Новорожденному ребенку нужна операция: можно ли снизить риск послеоперационной смертности? 85

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская, Л.В. Лязина, А.О. Вечкасова
Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — ганглиозидозы 93

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.Н. Минина, Е.А. Корниенко, Е.Н. Суспицын, Е.Н. Имянитов
Два клинических случая IgG4-ассоциированного панкреатита у детей 113

ЮБИЛЕИ

Д.О. Иванов, И.Д. Ляхов, Т.М. Чернова, С.Л. Баннова, Е.Б. Павлова, О.В. Булина, В.Ф. Суховецкая, Е.В. Баракина, А.Н. Назарова, Т.А. Каплина, М.Д. Субботина, Н.В. Павлова, А.В. Федорова
Путь от ученика сельской школы до известного в стране профессора педиатра-инфекциониста 125

Л.В. Щеглова, Л.Ю. Артюх, Н.Р. Карелина, М.Д.Л. Оппедизано, М.Р. Гафиатулин, К.А. Гафиатулина, М.О. Бусоргина
Феттях Халимович Кутушев — выдающийся ученный, хирург, основоположник хирургического лечения открытого артериального протока (к 100-летию со дня рождения) 135

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

EDITORIAL

D.O. Ivanov, L.V. Ditkovskaya, O.I. Maryina, M.E. Turkunova, E.N. Suspitsin, T.I. Prokhorovich
Congenital organic hyperinsulinism. Phenotype spectrum predetermined by *ABCC8* gene variants 5

ORIGINAL STUDIES

A.A. Tsymbal, V.G. Arsentev, N.P. Shabalov, N.B. Dumova, M.A. Pakhomova
Treatment of children with bronchial obstruction syndrome on the background of connective tissue dysplasia: realities and prospects 13

V.V. Evreinov, T.A. Zhirova
Nutritional status of children with severe forms of cerebral palsy undergoing surgical orthopedic treatment for spastic hip dislocation 23

A.V. Fedorova, V.F. Sukhovetskaya, V.N. Timchenko, A.G. Vasiliev, T.A. Kaplina, S.L. Bannova, E.V. Barakina, T.M. Chernova, M.D. Subbotina, N.V. Pavlova, A.N. Nazarova, O.V. Bulina, E.B. Pavlova
Acute EBV mononucleosis in children of various ages hospitalized in the infectious hospital of the St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2017–2020 33

V.V. Dmitrenko, P.V. Pavlov, V.A. Verezgov, M.L. Zakharova, D.V. Breusenko, Yu.A. Kuryanova, O.E. Kukushkina, O.K. Gorkina
Cicatricial complications of respiratory papillomatosis surgical treatment at the department of Saint Petersburg State Pediatric Medical University clinical hospital in 2019–2021 43

D.S. Esmedlyaeva, N.P. Alekseeva, M.E. Dyakova, A.N. Muravyev, B.M. Ariel, T.I. Vinogradova
Matrix metalloproteinaze inchibitors system and experimental drug-resistant kidney tuberculosis treatment effectiveness 51

M.V. Gavshchuk, V.I. Orel, G.O. Bagaturiya, O.V. Lisovskii, M.D. Prudnikova, A.V. Kosulin, A.G. Vasilieva
Testing a new method for training medical doctors in percutaneous endoscopic gastrostomy in palliative pediatrics 59

E.A. Astakhova, T.V. Alexandrova, M.V. Aleksandrov
Electroencephalographic correlates of lateral dislocation in acute cerebral insufficiency 67

M.F. Ippolitova
Analysis of the activities of the reproductive health protection system of children and adolescents of Saint Petersburg in 2020–2021 73

V.F. Bezhenar, L.A. Ivanova, D.O. Ivanov, O.L. Krasnogorskaya
Newborn baby needs operation: is it possible to reduce the risk of postoperative mortality? 85

CONGENITAL METABOLIC DISEASES

V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaia, L.V. Liazina, A.O. Vechkasova
Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses-gangliosidoses 93

CLINICAL OBSERVATION

S.N. Minina, E.A. Kornienko, E.N. Suspitsin, E.N. Imyanitov
Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses-gangliosidoses 113

ANNIVERSARIES

D.O. Ivanov, I.D. Lyakhov, T.M. Chernova, S.L. Bannova, E.B. Pavlova, T.V. Bulina, V.F. Sukhovetskaya, E.V. Barakina, A.N. Nazarova, T.A. Kaplina, M.D. Subbotina, N.V. Pavlova, A.V. Fedorova
The path from a student of a rural school to a known in the country professor of a pediatricist-infectionist 125

L.V. Shcheglova, L.Y. Artyukh, N.R. Karelina, M.G.L. Oppedizano, M.R. Gafiatullin, K.A. Gafiatulina, M.O. Busorgina
Fettyakh Halimovich Kutushev — outstanding scientist, surgeon, founder of surgical treatment of the patent ductus arteriosus (towards 100th Anniversary) 135

— Open Access online

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1445-12
Научная статья

Врожденный органический гиперинсулинизм. Спектр фенотипов, обусловленных вариантами в гене *ABCC8*

Д.О. Иванов [1], Л.В. Дитковская [1], О.И. Марьина [1], М.Е. Туркунова [2], Е.Н. Суспицын [1], Т.И. Прохорович [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Детская городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Врожденный гиперинсулинизм — наследственное заболевание, относящееся к группе орфанных, клинически проявляющееся развитием персистирующих гипогликемий в неонатальном периоде. Неврологические расстройства, возникающие вследствие персистирующих гипогликемий, в большинстве случаев сопровождаются нарушением функции центральной нервной системы, регрессией и задержкой психомоторного и речевого развития. Для врожденного гиперинсулинизма характерна гетерогенность фенотипов заболевания, проявляющаяся различной выраженностью гипогликемического синдрома, метаболических и неврологических симптомов, что затрудняет верификацию диагноза, диктует необходимость комплексного обследования, в том числе проведения молекулярно-генетического анализа у пациентов и членов их семей. Это позволяет своевременно назначить инсулиностатическую терапию, тем самым снизить риск развития тяжелых неврологических и метаболических осложнений. В статье представлено описание трех клинических случаев врожденного гиперинсулинизма, сопряженных с гомозиготными вариантами в гене *ABCC8* и аутосомно-рецессивным типом наследования, вошедших в число ранее исследованных нами пациентов с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11*. Результаты данного исследования частично опубликованы авторами ранее. Опыт наблюдения за данными пациентами отражает важность ранней диагностики врожденного гиперинсулинизма, в том числе с использованием молекулярно-генетического исследования, своевременного назначения инсулиностатической терапии, позволяет объективно оценить эффективность проводимого лечения, снизить риск развития тяжелых метаболических и неврологических осложнений.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм; персистирующая гипогликемия; мутация *ABCC8*; АТФ-зависимые К-каналы.

Как цитировать:
Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Туркунова М.Е., Суспицын Е.Н., Прохорович Т.И. Врожденный органический гиперинсулинизм. Спектр фенотипов, обусловленных вариантами в гене *ABCC8* // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 5–12. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1445-12

Рукопись получена: 14.07.2023 **Рукопись одобрена:** 21.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1445-12
Research Article

Congenital organic hyperinsulinism. Phenotype spectrum predetermined by *ABCC8* gene variants

Dmitry O. Ivanov [1], Liliya V. Ditkovskaya [1], Olga I. Maryina [1], Mariia E. Turkunova [2], Evgeny N. Suspitsin [1], Tatyana I. Prokhorovich [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Children City Outpatient Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism is a hereditary disease belonging to the orphan group, clinically manifested by the development of persistent hypoglycemia in the neonatal period. Neurological disorders resulting from persistent hypoglycemia, in most cases, are accompanied by dysfunction of the central nervous system, regression and delayed psychomotor and speech development. Congenital hyperinsulinism is characterized by heterogeneity of disease phenotypes, manifested by different severity of hypoglycemic syndrome, metabolic and neurological manifestations, which makes it difficult to verify the diagnosis, dictates the need for a comprehensive examination, including molecular genetic analysis in patients and their families. This allows timely appointment of insulinostatic therapy, thereby reducing the risk of severe neurological and metabolic complications. The article presents a description of three clinical cases of congenital hyperinsulinism associated with homozygous variants in the *ABCC8* gene and an autosomal recessive type of inheritance, which were included in the number of patients previously studied by us with variants in the *ABCC8* and *KCNJ11* genes. The results of this study were partially published by the authors earlier. The experience of monitoring these patients reflects the importance of early diagnosis of congenital hyperinsulinism, including the use of molecular genetic testing, the timely administration of insulinostatic therapy, allows an objective assessment of the effectiveness of the treatment, and reduces the risk of developing severe metabolic and neurological complications.

Keywords: congenital hyperinsulinism; persisten hypoglycemia; *ABCC8*; ATP-dependent potassium channels.

To cite this article:
Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Maryina OI, Turkunova ME, Suspitsin EN, Prokhorovich TI. Congenital organic hyperinsulinism. Phenotype spectrum predetermined by *ABCC8* gene variants. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):5–12. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1445-12

Received: 14.07.2023 **Accepted:** 21.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это наследственное заболевание, клинически проявляющееся развитием персистирующих гипогликемий в неонатальном периоде [3, 8]. ВГИ относится к группе орфанных заболеваний и встречается с частотой 1 : 30 000–50 000, достигая 1 : 2500 в странах, где распространены близкородственные браки [11, 12]. По последним данным, первичная заболеваемость ВГИ в Российской Федерации за 2015–2017 гг. составила 1: 50 638 живых новорожденных [7].

Для ВГИ характерна высокая вариабельность клинических проявлений, обусловленная гетерогенностью гистологических форм ВГИ и полиморфностью молекулярно-генетических дефектов [1, 4, 7, 14, 17].

В подавляющем большинстве случаев (40–60 %) развитие ВГИ обусловлено наличием патогенных вариантов в генах, кодирующих белки АТФ-зависимых К-калиевых каналов β-клеток поджелудочной железы *(ABCC8 и KCNJ11*) [6]. В настоящее время описаны как аутосомно-доминантные, так и аутосомно-рецессивные мутации генов *ABCC8 и KCNJ11*. Аутосомно-рецессивные приводят к развитию тяжелых диффузных диазоксидрезистентных форм [13, 16, 19]. Варианты могут быть унаследованы от родителей или появиться *de novo* [15]. Самые тяжелые из них — гомозиготные, приводящие к неврологическим и метаболическим осложнениям. Кроме того, для одного и того же варианта в каузативном гене свойственна высокая пенетрантность, что определяет гетерогенность фенотипов при ВГИ [7, 14, 17, 20]. Это диктует необходимость комплексного обследования, в том числе проведения МГИ у пробанда и членов его семьи, что позволяет полностью верифицировать диагноз, своевременно назначить инсулиностатическую терапию, тем самым снизить риск развития тяжелых неврологических и метаболических осложнений.

В статье представлено описание трех клинических случаев ВГИ, сопряженных с гомозиготными вариантами в гене *ABCC8* и аутосомно-рецессивным типом наследования, вошедших в число ранее обследованных нами пациентов с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11*. Результаты данного исследования опубликованы авторами ранее [5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка С., девочка, от 4-й беременности, с отягощенным семейным (сестра больна ВГИ) и антенатальным анамнезом (у матери — токсикоз в 1-м триместре, анемия, цитомегаловирусная инфекция, уреаплазмоз, кандидозный кольпит во 2-м и 3-м триместре беременности, отеки беременных), в родах раннее излитие околоплодных вод. Родилась на сроке 41 нед., с массой 4000 г, длинной 54 см; оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На вторые сутки жизни отмечено ухудшение состояния: снижение сатурации до 70–75 %, гипогликемия (глюкоза в плазме крови 0,9 ммоль/л), сопровождающаяся судорогами, закатыванием глаз, мышечной гипотонией. После введения глюкозы отмечалась положительная динамика (прекращение судорог, нормализация глюкозы крови). При попытке прекращения внутривенного введения раствора глюкозы — повторные приступы гипогликемии с судорогами и апноэ, находилась на искусственной вентиляции легких. По данным гормонального исследования: инсулин 9,1–16,1 мкЕД/мл (N 2,0–25,0), С-пептид 2,76–7,9 нг/мл (N 0,5–3,2), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) 67,1 нг/мл (N 31,0–43,0), кортизол 23,4–109,8 нмоль/л (N 55,0–304,0), тиреотропный гормон (ТТГ) 1,2 мкМЕ/мл (N 0,34–5,6), тироксин свободный (Т4св) 11,6 мкмоль/л (N 7,9–14,4), тест на кетоны и аммоний в крови и моче дал отрицательный результат. При динамическом наблюдении отмечались частые эпизоды тяжелой гипогликемии, высокая потребность в глюкозе — доза 12 мг/(кг · сут). Диагностирован врожденный гиперинсулинизм. Попытка медикаментозной терапии препаратами агонистов АТФ-зависимых К-каналов — диазоксид в дозе 20 мг/(кг · сут) — оказалась малоэффективной. Стабилизация уровня глюкозы была достигнута после назначения терапии аналогом соматостатина — октреотид в дозе 5–10 мкг/(кг · сут) подкожно. В возрасте 7 мес. на фоне нормогликемии были зарегистрированы неоднократные судорожные приступы с эпилептиформной активностью, подтвержденной по данным электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Назначена противосудорожная терапия.

С целью окончательной верификации диагноза и персонифицированного подхода к лечению проведено молекулярно-генетическое исследование (МГИ): в гене *ABCC8* (NM_000352.6) в экзоне 2 обнаружена замена одного нуклеотида в гомозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты c.259T>C, p.Cys87Arg. Данная мутация в гене *ABCC8* выявлена у отца, матери и старшей сестры с органическим поражением ЦНС и персистирующими гипогликемиями. Диагноз у старшей сестры верифицирован после получения результатов МГИ всех членов семьи в возрасте 12 лет. Генеалогические данные пациентки представлены на рис. 1.

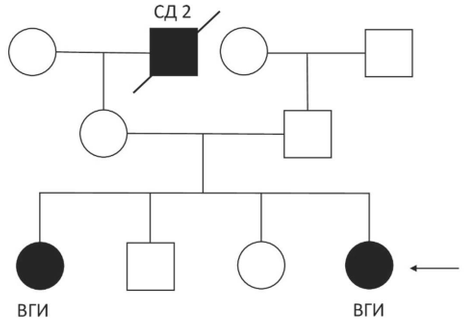


Рис. 1. Генеалогические данные пациентки С. с врожденным гиперинсулинизмом
Fig. 1. The genealogy of the patient C. with congenital hyperinsulinism

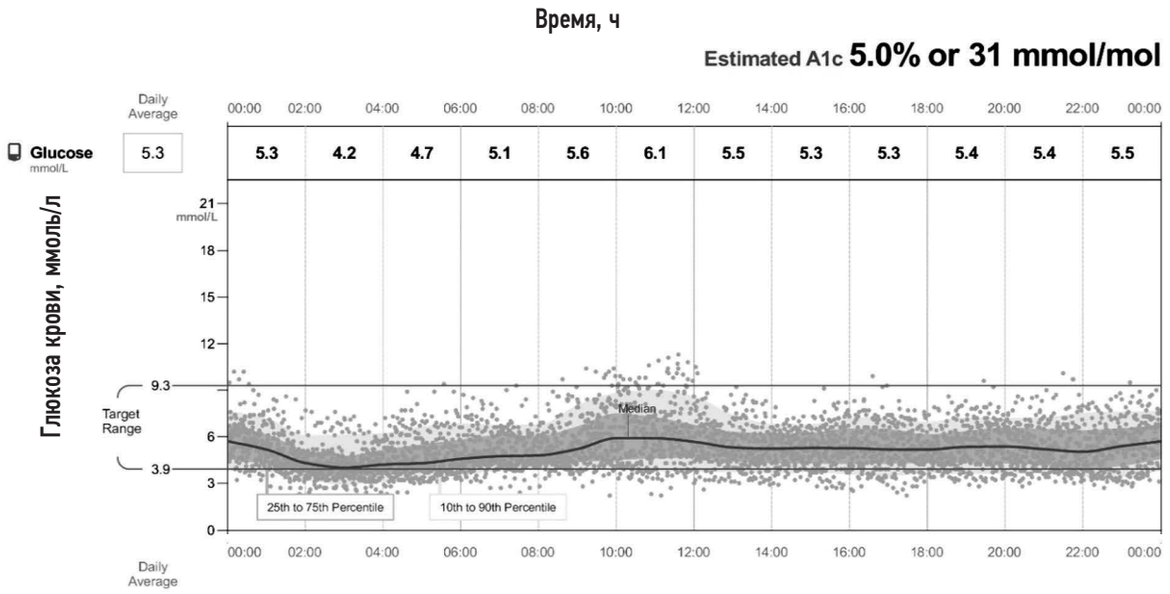


Рис. 2. График суточного мониторирования гликемии у пациентки С. с врожденным гиперинсулинизмом
Fig. 2. Daily sensory monitoring of glycemia in a patient C. with congenital hyperinsulinism

Повторное обследование пациентки проведено в эндокринологическом отделении в возрасте 1,5 лет. При физикальном осмотре у девочки выявлена избыточная масса тела, вес 11 кг, индекс массы тела (ИМТ) 17,63 кг/м^2 ($SDS_{ИМТ}$ +1,42), рост средний 79 см (–1,50 SDS). При анализе суточного рациона выявлен дисбаланс между основными пищевыми веществами (углеводы, белки, жиры) с преобладанием углеводов за счет продуктов с высоким гликемическим индексом. При оценке неврологического статуса отмечена специфическая задержка возрастного психомоторного развития (самостоятельно не стоит, ходит с опорой, из чашки не пьет, пирамидку не собирает, на картинках не угадывает предметы, в речи преобладает слоговый лепет). Судорожных приступов в течение последних 6 мес. не было. По данным ЭЭГ фоновый паттерн представлен полиморфной активностью; очаговой и эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Ребенок продолжает лечение аналогом соматостатина [октреотид в дозе 6,2 мкг/(кг · сут)] подкожно методом помпы и противоэпилептическую монотерапию (вальпроевая кислота, в дозе 180 мг/сут).

Контроль глюкозы крови осуществляется круглосуточно с использованием системы flash-мониторирования (рис. 2). Заболевание компенсировано, что подтверждают данные лабораторного обследования: гликированный гемоглобин (HbA1c) 4,7 % (N 4,0–6,0), инсулин 2,0 мкЕД/мл (N 2,0–25,0), уровень С-пептида 2,24 нг/мл (N 0,50–3,20). Эпизоды гипогликемии возникают редко на фоне интеркуррентных заболеваний (минимальная глюкоза крови 2,9 ммоль/л).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка З. (старшая сестра), девочка от беременности, протекавшей на фоне анемии, обострения хронического пиелонефрита, в родах — преждевременное излитие околоплодных вод. Родилась в срок с массой 3920 г, длиной 53 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С первых суток жизни у ребенка отмечались: периодические (фасцикуляции) или спастические сокращения мышц правой руки и ноги, гипорефлексия, вялое сосание. На третьи сутки впервые зарегистрирована гипогликемия (глюкоза крови 0,98 ммоль/л), сопровождающаяся тонико-клоническими судорогами и нарушением дыхания (апноэ). В течение суток находилась на искусственной вентиляции легких. Гипогликемия купирована внутривенным введением раствора глюкозы и расценена как транзиторная, так как при длительном (в течение 1 мес.) динамическом наблюдении показатели глюкозы были в норме. Повторно приступы гипогликемии (глюкоза крови 0,98–2,7 ммоль/л), сопровождающиеся судорогами, отмечались в возрасте 1,5 и 4 мес. на фоне ОРВИ. Для уточнения причин персистирующей гипогликемии девочка была обследована в эндокринологическом отделении. По данным гормонального исследования: инсулин 2,0 мкЕД/мл (N 2,0–5,0), С-пептид 0,83 нг/мл (N 0,5–3,2), кортизол 276,0 нмоль/л (N 55,0–304,0), ИФР-1 62,0 нг/мл (N 31,0–43,0). Кетоны и аммоний в крови обнаружены не были. По результатам пробы с глюкагоном (базальный уровень гликемии 1,69 ммоль/л, инсулин 2,0 мкЕД/мл; через 15 мин: глюкоза 5,42 ммоль/л, инсулин 11,1 мкЕД/мл; через 90 мин: глюкоза 2,16 ммоль/л, инсулин 2,0 мкЕД/мл). Обследована неврологом; по данным серии ЭЭГ эпилептиформной активности зарегистрировано не было,

противосудорожную терапию не получала. Наблюдается эндокринологом амбулаторно, в раннем возрасте с целью предупреждения гипогликемий в рацион был введен кукурузный крахмал, контроль гликемии был регулярным. Инсулиностатическую терапию не получала, длительное время была компенсирована на фоне диеты. Нетяжелые случаи гипогликемии отмечались редко на фоне интеркуррентных заболеваний. Состоит на диспансерном учете у невролога в связи с задержкой психо-речевого развития.

В возрасте 9 лет обследована в эндокринологическом отделении. При оценке антропометрических показателей диагностировано ожирение III степени: вес 53 кг (ИМТ 27,7 кг/м^2, $SDS_{ИМТ}$ +3,02), рост 139 см средний ($SDS_{роста}$ +0,49). При ежедневном мониторировании уровня глюкозы крови зарегистрированы эпизоды бессимптомной гипогликемии (снижение глюкозы крови до 2,7 ммоль/л), уровень инсулина в момент гипогликемии составил 39,85 мкЕД/мл (N 2,9–28,8), С-пептида 3,89 нг/мл (N 0,78–5,19).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3

Пациентка М. (младшая сестра). Ребенок от беременности, протекавшей с угрозой прерывания и гестозом, в родах преждевременное излитие околоплодных вод. Родилась в срок с массой 3290 г, длиной 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Повторяющиеся гипогликемии отмечались со вторых суток жизни (минимальный показатель глюкозы крови 1,4 ммоль/л). Для поддержания нормогликемии проводилось длительное внутривенное введение растворов глюкозы [10–12 мг/(кг · сут)] и инъекции преднизолона. При динамическом наблюдении ежедневные эпизоды гипогликемии, в том числе постпрандиальной (снижение уровня глюкозы крови до 2,5 ммоль/л), сопровождались слабостью, закатыванием глаз, тахикардией. По данным лабораторного исследования: инсулин 3,13 мкЕД/мл (N 2,0–10,0), С-пептид 0,98 нг/мл (N 0,5–3,2), ИФР-1 46,1 нг/мл (N 31,0–43,0), кортизол 141,0 нмоль/л (N 55,0–304,0), ТТГ 2,13 мкМЕ/мл (N 0,34–5,6), Т4св 14,97 мкмоль/л (N 7,9–14,4). Учитывая персистирующий характер тяжелых гипогликемий и данные гормонального исследования, у девочки заподозрен ВГИ, начата терапия аналогом соматостатина [октреотид 25 мкг/(кг · сут)] методом подкожных инъекций. Попытка перевода на препарат агонистов АТФ-зависимых К-каналов [диазоксид, max 15 мг/(кг · сут)] оказалась неэффективной; была продолжена консервативная терапия октреотидом, на фоне которой достигнута стойкая нормогликемия.

Принимая во внимание данные семейного анамнеза (длительную историю персистирующей гипогликемии у старшей сестры), для полной верификации диагноза обеим девочкам выполнен молекулярно-генетический анализ. У пациенток выявлен гомозиготный вариант в гене *ABCC8* (NM_000352) c.3754–2A>G. Кроме того,

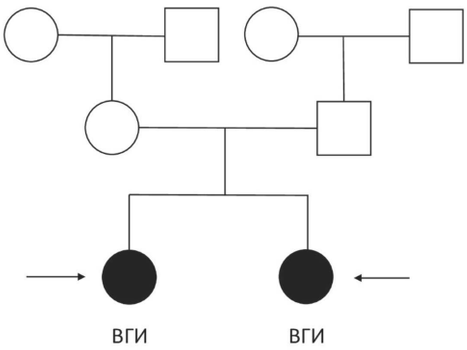


Рис. 3. Генеалогические данные сибсов З. и М. с врожденным гиперинсулинизмом
Fig. 3. Genealogical data of siblings Z. and M. with congenital hyperinsulinism

проведено медико-генетическое консультирование семьи и МГИ. У отца обнаружена аналогичная мутация в гене *ABCC8* в гетерозиготном состоянии. Мать от исследования отказалась (рис. 3). Возраст сестер на момент проведения молекулярно-генетического исследования составлял 3,5 года и 3 мес. соответственно. Генеалогические данные сибсов представлены на рис. 3.

При плановом контрольном обследовании в возрасте 7 лет у пациентки М. диагностировано ожирение II степени (вес 34 кг, ИМТ 22,84 кг/м^2, $SDS_{ИМТ}$ +2,69), рост средний — 122 см ($SDS_{роста}$ –0,46). Отстает в психо-речевом развитии, наблюдается неврологом по поводу дизартрии. По данным последнего лабораторного обследования: инсулин 8,9 пмоль/л (N 2,9–28,8), уровень С-пептида 0,97 нг/мл (N 0,78–5,19).

В качестве инсулиностатической терапии получает октреотид 4,7 мкг/(кг · сут) методом подкожных инъекций. На фоне лечения и постоянного мониторинга глюкозы крови регистрируются гипогликемии, в том числе тяжелые (минимальный показатель глюкозы крови 1,9 ммоль/л), проявляющиеся нейрогликопеническими симптомами (головная боль, головокружение, синкопальными состояниями).

ОБСУЖДЕНИЕ

У всех троих пациентов были обнаружены гомозиготные мутации в гене *ABCC8* и отягощенная наследственность. У пациентки С. обнаружена наиболее распространенная миссенс-мутация, характерная для ВГИ. У родственных пробандов, имеющих различный фенотип течения, выявлена сплайсинговая мутация. В процессе обследования членов их семей подобные варианты в каузативном гене были выявлены в гомозиготном состоянии у сибсов, также страдающих персистирующими гипогликемиями, и в гетерозиготном у их здоровых родителей.

В литературе описаны подобные случаи ВГИ в популяциях с высокой частотой кровнородственных браков [12, 16]. По данным генеалогического анамнеза в обследуемых семьях близкородственных браков не было.

Описанные нами случаи ВГИ демонстрируют высокую вариабельность клинических проявлений и лабораторных показателей. У пациентки С. наблюдалась ранняя манифестация, тяжелое проградиентное течение заболевания, обусловленное персистирующими гипогликемиями, сопровождающимися приступами судорог и высокой потребностью в длительной инфузии растворами глюкозы — до 14 мг/(кг · сут). У одной из сестер (пациентка М.) заболевание также протекало тяжело, в то время как у второй (пациентка З.) наблюдалось мягкое течение ВГИ, не требующее инсулиностатической терапии. Многие исследователи отмечают тяжелое течение ВГИ при гомозиготных вариантах в гене *ABCC8*, однако описаны случаи с мягким фенотипом и манифестацией в более позднем возрасте [4, 18].

По данным зарубежных коллег, различия в фенотипах течения ВГИ у пробандов, вероятно, связано с модификацией генов, воздействием эпигенетических факторов, а также особенностями механизма сплайсинга [20]. Подобная клиническая гетерогенность при гомозиготной сплайс-мутации была описана у пациентов из Японии [20]. При оценке лабораторных показателей у «наших» пациентов с тяжелым течением ВГИ были выявлены высокие уровни инсулина и С-пептида на фоне гипогликемии, в то время как у девочки с легкой формой заболевания (пациентка З.) уровень инсулина имел недиагностическое значение, что затрудняло верификацию диагноза. У пациентки С. с тяжелой формой ВГИ также было зарегистрировано снижение уровня кортизола, что стало поводом к проведению дифференциальной диагностики с надпочечниковой недостаточностью. Сниженный гликемический порог, обусловленный наличием персистирующих гипогликемий, часто вызывает подавление секреции кортизола у пациентов с ВГИ, что также затрудняет верификацию диагноза [10, 18].

При оценке параметров психомоторного развития и неврологического статуса у всех троих исследуемых пациентов выявлена специфическая задержка психического и речевого развития. Пациентки З. и М. состоят на диспансерном учете у невролога в связи с задержкой психо-речевого развития. У пациентки С. кроме задержки психо-речевого развития диагностирована энцефалопатия смешанной этиологии (метаболически-ишемическая) с кистозно-глиозным поражением затылочных долей обеих гемисфер и структурная эпилепсия.

Поражение ЦНС, в том числе метаболическое, вследствие гипогликемии, может сопровождаться нарушением ее функции и вызывать регрессию развития, подтверждаемую данными ЭЭГ [2, 9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженная вариабельность метаболических и неврологических проявлений в трех представленных клинических случаях ВГИ демонстрирует высокую генетическую пенетрантность и экспрессивность, определяющую гетерогенность фенотипов, что затрудняет диагностику, требует проведения молекулярно-генетического анализа у пациентов и членов их семей.

Полноценное генетическое обследование пробандов и их родственников позволяет выяснить характер наследования, полностью верифицировать диагноз и прогнозировать вероятность рождения детей с ВГИ в семьях с отягощенным генеалогическим анамнезом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем сотрудникам и специалистам, проводившим МГИ в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва) и ФГБНУ «НИИ АГАР им. Д.О.Отта» (Санкт-Петербург), пациентам и их родственникам.

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 заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в том числе в рамках программы «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке «Альфа-Групп» и фонда «КАФ».

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' 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.

Acknowledgement. The authors are grateful to all employees and specialists who conducted molecular genetic study at the National Research Center for Endocrinenology (Moscow) and D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg), patients and their relatives.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding source. This study was funded by the Foundation for the Support and Development of Philanthropy (CAF).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф., и др. Эндокринология: Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Журба Л.Т., Мастюкова Е.А. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. Москва: Медицина, 1981. 271 с.
3. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
4. Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Туркунова М.Е., Суспицын Е.Н. Врожденный органический гиперинсулинизм, ассоциированный с вариантом в гене *ABCC8*. Описание семейного случая // Педиатр. 2023. Т. 14, № 2. С. 127–135. DOI: 10.17816/PED142127-135
5. Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., и др. Молекулярно-генетическая диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма: описание результатов наблюдения за пациентами с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11* // Педиатр. 2023. Т. 14, № 3. С. 5–17. DOI: 10.17816/PED1435-17
6. Меликян М.А., Карева М.А., Петряйкина Е.Е., и др. Врожденный гиперинсулинизм. Результаты молекулярно-генетических исследований в российской популяции // Проблемы эндокринологии. 2012. Т. 58, № 2. С. 3–9. DOI: 10.14341/probl20125823-9
7. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2019. 311 с.
8. Меликян М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60, № 2. С. 31–41. DOI: 10.14341/probl201460231-41
9. Саракаева Л.Р., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., и др. Параметры электроэнцефалограммы у детей с врожденным гиперинсулинизмом, пролеченных по международному протоколу // Проблемы эндокринологии. 2023. Т. 69, № 1. С. 68–75. DOI: 10.14341/probl13174
10. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1) // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 4. С. 245–256. DOI: 10.14341/probl2017634245-256
11. Arnoux J.-B., Verkarre V., Saint-Martin C., et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy // Orphanet J Rare Dis. 2011. Vol. 6. ID 63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63
12. Banerjee I., Raskin J., Arnoux J.-B., et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families // Orphanet J Rare Dis. 2022. Vol. 17. ID61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
13. Verkarre V., Fournet J.C., de Lonlay P., et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (sur1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia // J Clin Investig. 1998. Vol. 102, No. 7. P. 1286–1291. DOI: 10.1172/JCI4495
14. Giri D., Hawton K., Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management // J Pediatr Endocrinol Metab. 2021. Vol. 35, No. 3. P. 279–296. DOI: 10.1515/jpem-2021-0369
15. El Hasbaoui B., Elyajouri A., Abilkassem R., Agadr A. Congenital hyperinsulinsim: case report and review of literature // Pan Afr Med J. 2020. Vol. 35. ID53. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.53.16604
16. Mitrofanova L.B., Perminova A.A., Ryzhkova D.V., et al. Differential morphological diagnosis of various forms of congenital hyperinsulinism in children // Front Endocrinol. 2021. Vol. 12. ID 710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947
17. Rahman S.A., Nessa A., Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism // J Mol Endocrinol. 2015. Vol. 54, No. 2. P. 119–129. DOI: 10.1530/JME-15-0016
18. Saint-Martin C., Arnoux J.-B., de Lonlay P., Bellanne-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism // Semin Pediatr Surg. 2011. Vol. 20, No. 1. P. 18–22. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012
19. Sempoux C., Capito C., Bellanne-Chantelot C., et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: A novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy // J Clin Endocrinol Metab. 2011. Vol. 96, No. 12. P. 3785–3793. DOI: 10.1210/jc.2010-3032
20. Takasawa K., Miyakawa Y., Saito Y., et al. Marked clinical heterogeneity in congenital hyperinsulinism due to a novel homozygous *ABCC8* mutation // Clin Endocrinol (Oxf). 2021. Vol. 94, No. 6. P. 940–948. DOI: 10.1111/cen.14443

REFERENCES

1. Abdulkhabirova FM, Abrosimov AYu, Aleksandrova GF, et al. *Ehndokrinologiya: Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.)
2. Zhurba LT, Mastyukova EA. *Narushenie psikhomotornogo razvitiya detei pervogo goda zhizni*. Moscow: Meditsina, 1981. 271 p. (In Russ.)
3. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
4. Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Turkunova ME, Suspitsin EN. Congenital organic hyperinsulinism associated with a variant in the *ABCC8* gene. Description of a family case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):127–135. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED142127-135
5. Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Maryina OI, et al. Molecular genetic diagnosis and treatment of congenital hyperinsulinism: results of observation of patients with variants in the genes *ABCC8* and *KCNJ11*. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):5–17. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1435-17
6. Melikian MA, Kareva MA, Petriaĭkina EE, et al. Congenital hyperinsulinism. Results of molecular-genetic investigations in a Russian population. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(2):3–9. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl20125823-9
7. Melikyan MA. *Vrozhdennyi giperinsulinizm: molekulyarnaya osnova, klinicheskie osobennosti i personalizirovannoe lechenie* [dissertation]. Moscow, 2019. 311 p. (In Russ.)
8. Melikyan MA. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics, treatment, and management of the children and adolescents

presenting with congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):31–41. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201460231-41
9. Sarakaeva LR, Ryzhkova DV, Mitrofanova LB, et al. Electroencephalogram features in children with congenital hyperinsulinism treated according to the international protocol in Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):68–75. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl13174
10. Yukina MYu, Nuralieva NF, Troshina EA, et al. The hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnosis (review, part 1). *Problems of Endocrinology*. 2017;63(4):245–256. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl2017634245-256
11. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63
12. Banerjee I, Raskin J, Arnoux J-B, et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
13. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (sur1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Investig*. 1998;102(7):1286–1291. DOI: 10.1172/JCI4495
14. Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;35(3):279–296. DOI: 10.1515/jpem-2021-0369
15. El Hasbaoui B, Elyajouri A, Abilkassem R, Agadr A. Congenital hyperinsulinsim: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2020;35:53. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.53.16604
16. Mitrofanova LB, Perminova AA, Ryzhkova DV, et al. Differential morphological diagnosis of various forms of congenital hyperinsulinism in children. *Front Endocrinol*. 2021;12:710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947
17. Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocrinol*. 2015;54(2):119–129. DOI: 10.1530/JME-15-0016
18. Saint-Martin C, Arnoux J-B, de Lonlay P, Bellanne-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):18–22. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012
19. Sempoux C, Capito C, Bellanne-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: A novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3785–3793. DOI: 10.1210/jc.2010-3032
20. Takasawa K, Miyakawa Y, Saito Y, et al. Marked clinical heterogeneity in congenital hyperinsulinism due to a novel homozygous *ABCC8* mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(6):940–948. DOI: 10.1111/cen.14443

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Олегович Иванов,** д-р мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Лилия Викторовна Дитковская, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО; ORCID: 0000-0002-9407-817X; eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: Liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Ольга Ивановна Марьина, ординатор, кафедра педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru

Мария Евгеньевна Туркунова, канд. мед. наук, детский врач-эндокринолог; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Евгений Николаевич Суспицин, канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской генетики; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Татьяна Ивановна Прохорович, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; ORCID: 0000-0002-3742-8479; eLibrary SPIN: 2052-8568; e-mail: tatyana.prohorovich@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Dmitry O. Ivanov,** MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, rector, Head of the Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Liliya V. Ditkovskaya, MD, PhD, Assistant Professor of the Professor I.M. Vorontsov Department of Pediatrics AF and DPO; ORCID: 0000-0002-9407-817X; eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: Liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Olga I. Maryina, Resident doctor, Professor I.M. Vorontsov Department of Pediatrics AF and DPO; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru

Mariia E. Turkunova, MD, PhD, Children Endocrinologist; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Evgeny N. Suspitsin, MD, PhD, Assistant Professor; ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304; e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Tatyana I. Prokhorovich, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology; ORCID: 0000-0002-3742-8479; eLibrary SPIN: 2052-8568; e-mail: tatyana.prohorovich@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14413-21
Научная статья

Обследование и лечение детей с бронхообструктивным синдромом, поступивших в пульмонологическое отделение

А.А. Цымбал [1, 2], В.Г. Арсентьев [2], Н.П. Шабалов [2], Н.Б. Думова [2], М.А. Пахомова [3]

[1] Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. По данным Росстата, у детей наиболее часто поводом для обращения за медицинской помощью являются болезни органов дыхания. Анатомо-физиологические особенности детского организма и инфекционные факторы предрасполагают к развитию синдрома бронхиальной обструкции. В научной литературе подтверждено, что наличие дисплазии соединительной ткани (ДСТ) ухудшает течение синдрома бронхиальной обструкции. Важно выявлять ДСТ у детей с болезнями органов дыхания, так как они требуют более инвазивных методов обследования. У данной группы пациентов есть особенности терапии, им необходимо более тщательное динамическое наблюдение.

Цель — выявление ДСТ на основе фенотипических признаков и изучение ее особенностей у пациентов детского пульмонологического отделения с синдромом бронхиальной обструкции и хроническим воспалением бронхов, оценка степени тяжести заболевания, анализ методов обследования и терапии.

Материалы и методы. В статье представлены данные одноэтапного когортного исследования 380 пациентов с бронхообструктивным синдромом, получавших стационарное лечение в условиях пульмонологического отделения СПб ГБУЗ «Детский городской клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», в период с 2019 по 2022 г.

Результаты. Обычная терапия, которая применяется для лечения бронхиальной астмы, не всегда эффективна для пациентов с ДСТ. Пациенты детского возраста с ДСТ и бронхиальной астмой, находящиеся на лечении в отделении пульмонологии, подвергаются большей лучевой нагрузке и процедурам с более высоким уровнем инвазивности, включая фибробронхоскопию.

Выводы. Для детей с ДСТ характерен отягощенный анамнез по бронхолегочной патологии (осложненное течение пневмонии, спонтанный пневмоторакс), отсутствие осложненной по атопии наследственности. В группе детей с ДСТ выявлено преобладание тяжелого течения бронхиальной астмы и облитерирующего бронхиолита. Обследование пациентов с ДСТ требует дорогостоящих диагностических исследований (компьютерная томограмма органов грудной клетки, фибробронхоскопия), в острый период заболевания — назначения системных глюкокортикостероидов, для лечения заболевания используются препараты гуманизированных моноклональных антител против IgE.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; фенотипическая оценка дисплазии соединительной ткани; бронхообструктивный синдром у детей; лечение.

Как цитировать:
Цымбал А.А., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П., Думова Н.Б., Пахомова М.А. Обследование и лечение детей с бронхообструктивным синдромом, поступивших в пульмонологическое отделение // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 13–21. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14413-21

Рукопись получена: 15.06.2023 **Рукопись одобрена:** 19.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14413-21
Research Article

Treatment of children with bronchial obstruction syndrome on the background of connective tissue dysplasia: realities and prospects

Anastasia A. Tsymbal [1, 2], Vadim G. Arsentev [2], Nikolai P. Shabalov [2], Natalia B. Dumova [2], Mariya A. Pakhomova [3]

[1] K.A. Rauhfus St. Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technology, Saint Petersburg, Russia;
[2] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: According to Rosstat, respiratory diseases are the most common reason for children to seek medical help. Anatomical and physiological features of the child's body and infectious factors predispose to the development of bronchial obstruction syndrome. The scientific literature describes that the presence of connective tissue dysplasia (CTD) worsens the course of bronchial obstruction syndrome. It is important to detect CTD in children with respiratory diseases, as they require more invasive examination methods. This group of patients has specific features of therapy, they need more careful dynamic monitoring.

AIM: Identification of CTD based on phenotypic signs and study of its features in patients of the pediatric pulmonology department with bronchial obstruction syndrome and chronic bronchial inflammation, assessment of the severity of the disease, analysis of examination methods and therapy.

MATERIALS AND METHODS: The article presents data from a one-stage cohort study of 380 patients with bronchoobstructive syndrome who received inpatient treatment in the conditions of the pulmonology department of the St. Petersburg State Medical Institution "K.A. Rauhfus Children's City Clinical Center of High Medical Technologies", in the period from 2019 to 2022.

RESULTS: Conventional therapy, which is used to treat bronchial asthma, is not always effective for patients with CTD. Pediatric patients with CTD and bronchial asthma who are being treated in the pulmonology department are subjected to greater radiation exposure and procedures with a higher level of invasiveness, including fibrobronchoscopy.

CONCLUSIONS: Children with CTD are characterized by a burdened anamnesis of bronchopulmonary pathology (complicated course of pneumonia, spontaneous pneumothorax), the absence of complicated heredity by atopy. In the group of children with CTD, the prevalence of severe bronchial asthma and obliterating bronchiolitis was revealed. Examination of patients with CTD requires expensive diagnostic studies (computed tomography of the chest organs, fibrobronchoscopy), in the acute period of the disease — the appointment of systemic glucocorticosteroids, humanized monoclonal anti-IgE drugs are used to treat the disease.

Keywords: connective tissue dysplasia; phenotypic assessment of connective tissue dysplasia; bronchoobstructive syndrome in children; treatment.

To cite this article:
Tsymbal AA, Arsentev VG, Shabalov NP, Dumova NB, Pakhomova MA. Treatment of children with bronchial obstruction syndrome on the background of connective tissue dysplasia: realities and prospects. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):13–21. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14413-21

Received: 15.06.2023 **Accepted:** 19.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Общая заболеваемость болезнями органов дыхания в Российской Федерации за последнее десятилетие неуклонно растет [10]. Острый обструктивный бронхит часто встречается у детей до 6 лет на фоне вирусной инфекции, но до настоящего времени нет четких данных о его распространенности при бронхолегочной патологии у детей. Разноречивость сведений о частоте и структуре обструкции дыхательных путей обусловлена отсутствием единого подхода к дифференциальной диагностике, трактовке этиологии и патогенеза [8]. Пороки развития трахеи и бронхов, гастроэзофагеальный рефлюкс служат причинами развития синдрома бронхиальной обструкции (БОС) у детей первого года жизни. У детей раннего возраста предрасполагающими к развитию БОС анатомо-физиологическими особенностями служат: наличие гиперплазии железистой ткани, склонность к развитию воспалительного отека, секреция преимущественно вязкой мокроты, относительная узость дыхательных путей, меньший объем гладких мышц, низкая коллатеральная вентиляция, недостаточность местного иммунитета, особенности строения гортани и диафрагмы. Несомненное влияние на нарушение функционирования органов дыхания у ребенка оказывают и такие факторы, как более длительный сон, частый плач, преимущественное пребывание на спине в первые месяцы жизни [8].

По данным литературы, у детей раннего возраста бронхиальная астма (БА) в 30–50 % случаев — вариант рецидивирующего течения БОС [8]. Наличие дисплазии соединительной ткани (ДСТ) является неблагоприятным фактором для течения болезней органов дыхания. Структурные изменения дыхательной системы при ДСТ приводят к изменениям функции мышечно-хрящевого каркаса трахеи, бронхов и альвеолярной ткани, делая их более эластичными. Данные изменения оказывают негативный эффект на дренажную функцию бронхов, стромальную устойчивость альвеол. Нарушения структуры легочной ткани при гиперрастяжимости и снижении эластичной функции образуют основные диспластикозависимые изменения органов дыхания (трахеобронхомегалия, трахеобронхомаляция, синдром Вильямса – Кэмпбелла, кистозная гипоплазия легкого). Данные морфологические особенности сопровождаются нарушением кинетики воздухоносных путей (раздувание на вдохе и коллапс на выдохе, экспираторный пролапс) с клиническими проявлениями в виде непродуктивного пароксизмального кашля, болей за грудиной, затрудненного дыхания, дистантных сухих хрипов. В зависимости от характера поражения имеются и изменения функции внешнего дыхания. С врожденной слабостью или атрофией эластического каркаса легких связана первичная диффузная эмфизема легких. При эмфиземе страдает вся соединительная эластическая ткань, упругость бронхиальной стенки снижается, в связи с чем, при динамической компрессии, происходит не экспираторный стеноз (ограничение потока), а экспираторный коллапс, что является нарушением бронхиальной проходимости. В силу уменьшения радиальной тяги эластических элементов легких просвет внутри дыхательных путей, особенно дистальных, перестает быть стабильным, происходит коллапс бронхов даже при малом увеличении внутригрудного давления. Увеличение сопротивления вдоху и внутригрудного объема повышает активную работу дыхания, энерготраты, происходит ухудшение газообмена. Изменения трахеобронхиальной стенки и аномалии легких, связанные с ДСТ, существуют на фоне торако-диафрагмального синдрома. В большинстве работ данные изменения описываются у взрослых. Изменения дыхательной системы у детей с ДСТ изучены недостаточно [3, 13].

Некоторые авторы отмечают, что известные мутации гена фибриллина обнаруживаются лишь в 60–70 % случаев, соответствующих синдрому Марфана по клиническим критериям. С другой стороны, такие мутации выявляются в 12 % случаев, не соответствующих клиническим критериям синдрома [2]. Наследственные нарушения соединительной ткани представляют собой гетерогенную группу состояний, обусловленных дефектами генов, ответственных за построение элементов внеклеточного матрикса. Технологии Next-Generation Sequencing могут использоваться для одновременного анализа многих генов, но точная диагностика ДСТ по-прежнему затруднена из-за перекрывающихся фенотипов и генотипов [14]. Диагностика ДСТ на основе генетических маркеров в настоящее время требует значительных экономических затрат и не является специфичной. Наиболее актуальна и легко выполнима фенотипическая диагностика ДСТ, она проводилась пациентам, поступившим в стационар по таблице «Диагностические признаки дисплазии соединительной ткани» [1]. Лечебные мероприятия детям с острым бронхитом, протекающим на фоне ДСТ, должны проводиться в рамках широко известных апробированных стратегий с учетом модифицирующего влияния ДСТ на выраженность и длительность воспалительной реакции в результате снижения экспекторации бронхиального секрета.

Приоритетной стратегией служит раннее начало терапии с учетом предполагаемой или известной этиологии, формы и тяжести патологического процесса. Лечение БОС необходимо проводить с учетом типов бронхиальной обструкции с введением бронходилататоров через небулайзер. При гиперкриническом типе предпочтителен комбинированный бронхолитик, включающий β_2-адреномиметик и М-холинолитик (фенотерол + ипратропия бромид). Комбинация бронхолитиков уменьшает риск развития побочных эффектов, поскольку используется более низкая доза и в присутствии адреномиметика ипратропия бромид не оказывает негативного действия на секрецию слизи, мукоцилиарный клиренс и газообмен. При бронхоспастическом типе эффективно применение

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14413-21

β_2-адреномиметика (сальбутамол). Ингаляции бронхолитического средства можно одновременно сочетать с ингаляцией мукоактивного препарата через небулайзер, что позволяет снизить количество процедур. При выраженном БОС показаны ингаляции кортикостероидов (будесонид) [6]. Важной тактикой в рамках лечения БОС у детей с ДСТ является комбинированное применение медикаментозных средств и физических методов, способствующих дренированию бронхиального дерева. Физические методы включают вибрационный массаж (клопфмассаж) и постуральное положение ребенка, назначаемые со 2–3-го дня лечения, при условии нормализации температуры тела [11].

Современный подход к лечению основан на ступенчатой терапии, рекомендуемой Глобальной стратегией по ведению и профилактике БА 2021 г. пересмотра — GINA 2021 (Global Initiative for Asthma) [9, 13]. Отечественные клинические рекомендации по лечению БА 2021 г. имеют 5 ступеней терапии [4, 5, 9]. На 1-й и 2-й ступенях по потребности рекомендуется использование комбинированных препаратов — ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) + короткодействующих β_2-агонистов. На 3–5-й ступенях для купирования симптомов рекомендована комбинация препаратов — ингаляционный ГКС + формотерол. Немаловажным фактором является то, что подбор базисной (противовоспалительной) терапии осуществлялся индивидуально с учетом частоты и тяжести в соответствии с принятыми стандартами. В результате у детей группы ДСТ + БА был получен лучший ответ на терапию комбинированными препаратами (салметерол + флутиказон, будесонид + формотерол). При БА на фоне ДСТ боле высока потребность в системных ГКС, рядом авторов отмечено, что пациентам с БОС на фоне ДСТ необходимо пролонгированное применение системных ГКС при тяжелых обострениях [6, 7].

Детям с угрожающей жизни БА и SpO_2 <94 % рекомендуется ингаляторное введение кислорода через прилегающую маску или назальные канюли для достижения нормальной сатурации (94–98 %) [4, 5, 8, 9, 13].

В настоящее время биологическими препаратами, одобренными для лечения тяжелой БА у детей, считаются омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб и дупилумаб. Использование этих биопрепаратов может подавлять симптомы и улучшать естественное течение детской БА за счет подавления ремоделирования дыхательных путей. Терапия омализумабом рекомендуется взрослым, подросткам и детям старше 6 лет с тяжелой аллергической БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4.

АСИТ используется у детей старше 5 лет, подростков и взрослых, если IgE-обусловленная аллергия играет ведущую роль в патогенезе БА. В результате АСИТ ожидается умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА, стероид-спарринговый эффект, улучшение качества жизни, уменьшение бронхиальной гиперреактивности. В настоящее время существует два метода АСИТ: подкожная и сублингвальная [4, 5, 8, 9, 13], их рекомендуют к применению у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется фармакотерапией.

Развитие легких представляет собой непрерывный пожизненный процесс, который начинается внутриутробно и продолжается от рождения до подросткового возраста и раннего взросления и называется траекторией функции легких. Легкие развиваются к 20 годам, что приводит к увеличению их размера, количества альвеол, к усложнению структуры. Функция выходит на плато между 20 и 25 годами, а затем постепенно снижается с возрастом. Хроническое воспаление может привести к ремоделированию и необратимым структурным изменениям легких.

Фенотипические маркеры у детей с рецидивирующим БОС целесообразно рассматривать как качественно новый фактор, требующий особых подходов к диагностике, лечению, реабилитации и прогнозу затяжных и хронических заболеваний бронхолегочной системы [1, 6, 11]. Знание особенностей клинических проявлений, диагностических критериев и тактики наблюдения пациентов на этапе первичной медико-санитарной помощи поможет предотвратить или замедлить формирование серьезной патологии со стороны дыхательной системы и улучшить качество жизни пациентов [11]. Представляется перспективным создание системы ступенчатого анализа и раннего выявления ДСТ для персонализированного ведения каждого клинического случая от начала амбулаторного лечения до окончания стационарного.

Цель — выявление ДСТ на основе фенотипических признаков и изучение ее особенностей у пациентов детского пульмонологического отделения с БОС и хроническим воспалением бронхов, оценка степени тяжести заболевания, анализ методов обследования и терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе фенотипических признаков проведена диагностика ДСТ у пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение. Проводился опрос жалоб и оценка течения заболевания, учитывая имеющееся представление о влиянии ДСТ на органы дыхательной системы, оценивалась степень тяжести заболевания, методы обследования и терапия. Сравнивали группы пациентов с ДСТ и детей без признаков ДСТ. Полученные данные позволят выработать тактику дальнейшего динамического наблюдения, разработать комплексные программы реабилитации.

Дизайн исследования

Исследование одноэтапное когортное, метод отбора непрерывный (во время госпитализации). Основная группа — дети с БОС и хроническим воспалением бронхов, поступившие в отделение пульмонологии.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось в Детском городском многопрофильном клиническом центре высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса в период с 24.09.2020 по 27.05.2022. Детей, поступающих в плановом и экстренном порядке, осматривали в приемном отделении, в ходе стационарного лечения изучалась медицинская документация, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, назначенное лечение.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 2 до 17 лет 11 мес. 30 дней; информированное согласие, если возраст пациента более 14 лет; информированное согласие официального представителя пациента; заболевание дыхательной системы неинфекционного генеза (БА, облитерирующий бронхит, рецидивирующий бронхит).

Критерии исключения: острое инфекционное заболевание; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Описание критериев соответствия. Осмотр пациентов проводили по единой методике на основе фенотипических признаков по таблице «Диагностические признаки дисплазии соединительной ткани» [1] с дифференцированной оценкой каждого признака.

Подбор участников в группы. Обследовано 380 детей в возрасте от 2 до 17 лет 11 мес. 30 дней. По результатам количества баллов, набранных по таблице диагностических признаков ДСТ, было сформировано две группы: 1-я — пациенты с ДСТ (n = 172; 45,3 %); 2-я — пациенты без признаков ДСТ (группа сравнения; n = 208; 54,7 %).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования: критерии, отраженные в таблице «Диагностические признаки дисплазии соединительной ткани», включают в себя оценку жалоб, наиболее чувствительные признаки — скелетные и кожные [1]. Оценивали каждый признак с определением суммы баллов. Диагностический порог ДСТ — 40 баллов и более, результат менее 30 баллов — группа сравнения, пациенты без признаков ДСТ.

Описание методов статистического анализа

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивалии на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q_1; Q_3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма, процентные доли при анализе многопольных таблиц сопряженности — с помощью критерия χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, соответствующие разработанным критериям включения, девочки и мальчики, в возрасте от 2 до 17 лет 11 мес. 30 дней (средний возраст 8 лет), 134 девочки и 246 мальчиков. Из них, дети в периоде раннего детства — 20 (5,3 %), дошкольного возраста — 134 (34,5 %), дети младшего школьного возраста — 135 (35,5 %), старшего школьного возраста — 91 (23,9 %). Медиана периода раннего детства — 3 года, дошкольного возраста — 5 лет, младшего школьного возраста — 9 лет, старшего школьного возраста — 16 лет (p < 0,001; используемый метод: χ^2). Частота выявления ДСТ приходилась на старший школьный возраст (p = 0,024; используемый метод: χ^2), наименьшее выявление ДСТ относится к периоду раннего детства.

Проанализированы случаи выявления БА у пациентов с ДСТ и без ее признаков. Всего пациентов с БА — 312, у 135 (43,3 %) выявлена ДСТ. Из них БА легкого течения — у 33 детей (18,9 %) и у 73 (35,6 %) без ДСТ. Средней степени тяжести — у 90 пациентов (51,4 %) с ДСТ и у 97 (47,3 %) без ДСТ. БА тяжелого течения выявлена у 12 пациентов с ДСТ (6,9 %) и у 7 пациентов (3,4 %) без ДСТ. Таким образом, можно увидеть, что для ДСТ характерно средней степени и тяжелое течение БА, не свойственно легкое (p < 0,001; используемый метод: χ^2). Данные представлены в табл. 1.

Слабость соединительнотканных структур легких и бронхов предрасполагает к развитию разнообразной патологии органов дыхания [1, 7, 11, 12]. С диагнозом «острый обструктивный бронхит» превалировали пациенты группы сравнения. Данные были статистически незначимыми.

Облитерирующий бронхиолит диагностирован всего у 26 пациентов: у 19 пациентов основной группы с ДСТ (73,0 % всего выявленного облитерирующего бронхиолита и 10,9 % всех пациентов с ДСТ): у 7 пациентов группы сравнения без ДСТ (26,9 % всех пациентов с выявленным облитерирующим бронхиолитом и 3,4 % всех пациентов без ДСТ). Таким образом, облитерирующий бронхиолит чаще диагностируется у пациентов с ДСТ (p = 0,004; используемый метод: χ^2).

При анализе выявления бронхоэктазов в зависимости от наличия ДСТ статистически значимых результатов мы не получили: они были выявлены у 8 пациентов с ДСТ (4,6 %) и у 7 без ДСТ (3,4 %). При изучении анамнеза жизни и заболевания мы получили данные о перенесенных заболеваниях, уточнили наследственные факторы

Таблица 1. Структура нозологических форм у пациентов пульмонологического отделения основной и контрольных групп
Table 1. The structure of nosological forms in patients of the pulmonological department of the main and comparison groups

Диагноз / Diagnosis	Дисплазия соединительной ткани / Connective tissue dysplasia		Без дисплазии соединительной ткани / No connective tissue dysplasia	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Бронхиальная астма легкого течения / Bronchial asthma is a mild course of the disease	33	31,1	73	68,9
Бронхиальная астма средней степени тяжести / Bronchial asthma of moderate severity	90	48,1	97	51,9
Бронхиальная астма, тяжелое течение / Severe bronchial asthma	12	63,2	6	36,8
Облитерирующий бронхиолит / Bronchiolitis obliterans	19	73,1	7	26,9
Обструктивный бронхит / Syndrome of bronchial obstruction	8	38,1	13	61,9
Бронхоэктазы / Bronchiectasis	8	53,3	7	46,7
Буллы / Bullae	7	58,3	5	41,7

Таблица 2. Анамнестические данные пациентов основной и группы сравнения
Table 2. Anamnestic data of patients of the main and comparison groups

Зарегистрировано в анамнезе / Registered in anamnesis	Дисплазия соединительной ткани / Connective tissue dysplasia		Без дисплазии соединительной ткани / No connective tissue dysplasia	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Спонтанный пневмоторакс / Spontaneous pneumothorax	4	100	0	0
Пневмония / Pneumonia	50	54,3	42	45,7
Пневмония, тяжелое течение / Pneumonia severe course	16	76,1	5	23,9
Отягощенная наследственность по атопии / Burdened heredity by atopy	111	42,9	148	57,1

Таблица 3. Инструментальные методы обследования пациентов основной и группы сравнения
Table 3. Instrumental methods of examination of patients of the main and comparison groups

Методы обследования в стационаре / Methods of examination in the hospital	Дисплазия соединительной ткани / Connective tissue dysplasia		Без дисплазии соединительной ткани / No connective tissue dysplasia	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Компьютерная томография органов грудной клетки / Computed tomography of the thoracic organs	63	60,5	41	39,5
Фибробронхоскопия / Fibrobronchoscopy	38	66,7	19	33,3
Мукоцилиарный клиренс / Mucociliary clearance	7	4,0	3	1,5

(атопия), влияющие на течение патологии дыхательной системы (табл. 2).

ДСТ приводит к увеличению растяжимости легочной паренхимы, повышая риск спонтанного пневмоторакса. Пневмоторакс зафиксирован в анамнезе у 4 пациентов с ДСТ ($p = 0,044$; используемый метод: χ^2).

При изучении анамнеза пациентов выявлено, что у детей 1-й группы превалирует осложненное течение пневмонии ($p = 0,004$; используемый метод: χ^2). У пациентов с ДСТ в большинстве случаев «спокойный» анамнез по атопии. Особенности клинической картины: длительное сохранение хрипов в легких, кашель, затяжной характер обструкции приводили к более углубленному обследованию системы органов дыхания.

Дети с ДСТ получают высокую лучевую нагрузку, по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,001$; используемый метод: χ^2). Обращает внимание более инвазивное обследование пациентов с ДСТ: фибробронхоскопия потребовалась 38 пациентам с ДСТ (21,7 %), $p < 0,001$, отношение шансов: 95 % ДИ 1,500–4,914). Мукоцилиарный клиренс оценивали чаще у детей с ДСТ — 7 (4,0 %), у пациентов без ДСТ — 3 (1,5 %) (табл. 3).

Таблица 4. Терапия пациентов основной и группы сравнения в отделении пульмонологии
Table 4. Therapy of patients of the main and comparison groups in the department of pulmonology

Препараты / Medication	Дисплазия соединительной ткани / Connective tissue dysplasia		Без дисплазии соединительной ткани / No connective tissue dysplasia	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Антилейкотриеновые препараты / Antileukotriene drugs	45	37,8	74	62,2
Системные глюкокортикостероиды / Systemic glucocorticosteroids	31	53,5	27	46,5
Омализумаб / Omalizumab	5	62,5	3	37,5
Дупилумаб / Dupilumab	0	0	1	100
Аллергенспецифическая иммунологическая терапия (АСИТ) / Antigen-specific therapy	5	55,6	4	44,4

Данные табл. 4 позволяют изучить подходы к терапии пациентов с ДСТ и группы сравнения.

Терапию антилейкотриеновыми препаратами пациенты 1-й группы получали реже (25,1 %), чем пациенты без ДСТ (36,6 %) (p = 0,017; используемый метод: χ^2). При неэффективности бронхолитической терапии у детей с 6-месячного возраста рекомендуется назначение будесонида через небулайзер в качестве альтернативы системным ГКС. После перенесенного обострения БА рекомендуется назначение или продолжение терапии ингаляционными ГКС. При неэффективности терапии в течение часа, показано системное их введение. Введение системных ГКС для купирования приступа чаще использовалось у пациентов с ДСТ (17,7 %), пациентам без ДСТ — в 28 случаях (13,7 %). Препараты моноклональных антител (омализумаб) получили 5 пациентов с ДСТ (2,9 %) и 3 пациента без ДСТ (1,5 %). Терапию дупилумабом пациенты с ДСТ не получали.

В нашем наблюдении АСИТ проводилась 4 пациентам без ДСТ (2,0 %) и 5 пациентам с ДСТ (2,9 %), данные значения не были статистически значимыми, но имеют важное значение для определения дальнейшей тактики ведения данной группы пациентов с ДСТ.

ВЫВОДЫ

Учитывая сложности диагностики и лечения пациентов с ДСТ, необходимо выявлять их на приеме как можно раньше. Пациенты с ДСТ требуют тщательного мониторинга и лечения БОС, особых мер по профилактике обострений (длительной противоспалительной терапии). Необходимо подобрать персонифицированную программу профилактики обострений и осложнений данным пациентам.

Сама по себе процедура выявления ДСТ не требует экономических затрат, удобна и выполнима на приеме. Отличительной чертой детей с ДСТ является отягощенный анамнез заболевания по бронхолегочной патологии (осложненное течение пневмонии, спонтанный пневмоторакс), отсутствие осложненной по атопии наследственности.

В группе детей с ДСТ выявлено преобладание тяжелого течения БА и облитерирующего бронхиолита. Пациенты во многих случаях требуют дорогостоящих диагностических и лечебных процедур — компьютерной томограммы органов грудной клетки, фибробронхоскопии, терапии гуманизированными моноклональными антителами. Для купирования приступа БОС они нередко нуждаются в введении системных ГКС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают признательность администрации СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»: главному врачу д-ру мед. наук В.Ю. Деткову, заместителю главного врача по педиатрии Е.О. Миронюк, сотрудникам пульмонологического отделения во главе с Е.В. Сериковой, канд. мед. наук М.М. Голобородько, заведующей эндоскопическим отделением О.В. Берлевой, врачу функциональной диагностики канд. мед. наук Е.А. Орловой.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией; дизайн работы; сбор, анализ и интерпретацию результатов; написание текста и критический пересмотр его содержания; утверждение окончательного варианта статьи для публикации; согласны нести ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных или целостностью всех частей статьи

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.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом Военно-медицинской академии (протокол № 242 от 22.09.2020).

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgement. The authors express their gratitude to the administration of the K.A. Rauhfus St. Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technology: to the chief physician Dr. V.Yu. Detkov, deputy chief physician for pediatrics E.O. Mironyuk, staff of the pulmonology Department headed by E.V. Serikova, Cand. Sci. (Med.) M.M. Goloborodko, head of the endoscopic Department O.V. Berleva, doctor of functional diagnostics, Cand. Sci. (Med.) E.A. Orlova.

Authors' 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; design of the work; collection, analysis and interpretation of results; writing the text and critically revising its content; approval of the final version of the article for publication; agree to be responsible for all aspects of the work, proper examination and resolution of questions related to the reliability of the data or the integrity of all parts of the article.

Competing interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding source. No external funding.

Ethics approval. This study was approved by the Ethical Committee of Kirov Military Medical Academy (protocol No. 242, 2020 Sept 22).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей. 2-е изд. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019.

2. Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т. Т. 1. / под ред. А.А. Баранова; пер. с англ. Москва: ООО «РидЭлсивер», 2009. С. 772–776.

3. Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: в 5 т. Т. 3. / под ред. А.А. Баранова; пер. с англ. Москва: ООО «РидЭлсивер», 2009. С. 170–193.

4. Бродская О.Н. Глобальная стратегия по ведению и профилактике бронхиальной астмы 2021: ступенчатая терапия и траектория пациента // Астма и аллергия. 2021. № 1.

5. cr.minzdrav.gov.ru [Электронный ресурс]. Бронхиальная астма. Классификатор клинических рекомендаций [дата обращения: 25.07.2023]. Доступ по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2

6. Брызгалин М.П. Сравнительная характеристика фенотипических и метаболических особенностей у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани и оптимизация терапевтических подходов: автореф. дис. … канд. мед. наук. Иркутск, 2018. 22 с.

7. Булатова Е.М., Нестеренко З.В. Внебольничные пневмонии у детей с бронхиальной астмой и разной длительностью стероидной терапии // Педиатр. 2019. Т. 10, № 2. С. 7–12. DOI: 10.17816/PED1027-12

8. Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 960 с.

9. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Ревякина В.А., и др. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспекты // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 2. С. 113–122. DOI: 10.26442/26586630.2021.2.200928

10. rosstat.gov.ru [Электронный ресурс]. Показания здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения [дата обращения: 25.07.2023]. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/13721

11. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Часть 2 // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15, № 3. С. 53–79. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79

12. Цымбал А.А., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П., Пахомова М.А. Дисплазия соединительной ткани у детей с бронхообструктивным синдромом // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 23–32. DOI: 10.17816/PED13523-32

13. ginaasthma.org [Электронный ресурс]. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and preventition, 2022 [дата обращения: 25.07.2023]. Режим доступа: https://ginasthma.org/gina-reports/

14. Hsu R.-H., Chien Y.-H., Hwu W.-L., Lee N.-C. Diversity in heritable disorders of connective tissue at a single center // Connect Tissue Res. 2021. Vol. 62, No. 5. P. 580–585. DOI: 10.1080/03008207.2020.1816994

REFERENCES

1. Arsent'ev VG, Baranov VS, Shabalov NP. *Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noi tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannoi patologii u detei. 2nd edition*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. (In Russ.)

2. Berman REh. *Pediatriya po Nel'sonu: in 5 vol. Vol. 1*. Baranov AA, editor; transl. from eng. Moscow: OOO "RidEhlsiver", 2009. P. 772–776. (In Russ.)

3. Berman REh. *Pediatriya po Nel'sonu: in 5 vol. Vol. 3*. Baranov AA, editor; transl. from eng. Moscow: OOO "RidEhlsiver", 2009. P. 170–193. (In Russ.)

4. Brodskaya ON. Global'naya strategiya po vedeniyu i profilaktike bronkhial'noi astmy 2021: stupenchataya terapiya i traektoriya patsienta. *Astma i allergiya*. 2021;(1). (In Russ.)

5. cr.minzdrav.gov.ru [Internet]. Bronkhial'naya astma. Klassifikator klinicheskikh rekomendatsii [cited: 2023 Jul 25]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 (In Russ.)

6. Bryzgalin MP. *Sravnitel'naya kharakteristika fenotipicheskikh i metabolicheskikh osobennostei u detei s bronkhial'noi astmoi na fone displazii soedinitel'noi tkani i optimizatsiya terape-*

vticheskikh podkhodov [dissertation abstract]. Irkutsk, 2018. 22 p. (In Russ.)

7. Bulatova EM, Nesterenko ZV. Community-aquired pneumonia in asthmatic children with different duration of inhaled corticosteroid therapy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):7–12. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1027-12

8. Blokhin BM, editor. *Detskaya pul'monologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 960 p. (In Russ.)

9. Geppe NA, Kondiurina EG, Reviakina VA, et al. Therapy of bronchial asthma in children: age-related aspects. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(2):113–122. (In Russ.) DOI: 10.26442/26586630.2021.2.200928

10. rosstat.gov.ru [Internet]. Pokazaniya zdorov'ya materi i rebenka, deyatelnosti sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya [cited: 2023 Jul 25]. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/13721 (In Russ.)

11. Multiorgan disorders in connective tissue dysplasia in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics. Draft of Russian recommendations. Part 2. *Pediatric Nutrition*. 2017;15(3):53–79. (In Russ.) DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79

12. Tsymbal AA, Arsentev VG, Shabalov NP, Pahomova MA. Connective tissue dysplasia in children with broncho-obstructive syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):23–32. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED13523-32

13. ginaasthma.org [Internet]. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and preventition, 2022 [cited: 2023 Jul 25]. Available at: https://ginasthma.org/gina-reports/

14. Hsu R-H, Chien Y-H, Hwu W-L, Lee N-C. Diversity in heritable disorders of connective tissue at a single center. *Connect Tissue Res*. 2021;62(5):580–585. DOI: 10.1080/03008207.2020.1816994

ОБ АВТОРАХ

***Анастасия Александровна Цымбал,** заведующая приемным отделением; врач-педиатр; адрес: Россия, 191000, Санкт-Петербург, Лиговский пр. д. 8; ORCID: 0000-0003-2749-7822; eLibrary SPIN: 7484-2225; e-mail: tsymbal.anastasi@gmail.com

Вадим Геннадиевич Арсентьев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: rainman63@mail.ru

Николай Павлович Шабалов, д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней; ORCID: 0000-0002-4267-8843; eLibrary SPIN: 6578-7534

Наталия Борисовна Думова, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней; ORCID: 0000-0002-0423-6104; eLibrary SPIN: 9717-1353; e-mail: ndumov@hotmail.com

Мария Александровна Пахомова, ст. научн. сотр.; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: scrcenter@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Anastasia A. Tsymbal,** Head of the Reception Department; Pediatrician; address: 8, Ligovsky pr., Saint Petersburg, 191000, Russia; ORCID: 0000-0003-2749-7822; eLibrary SPIN: 7484-2225; e-mail: tsymbal.anastasi@gmail.com

Vadim G. Arsentiev, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: rainman63@mail.ru

Nikolai P. Shabalov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Childhood Illness; ORCID: 0000-0002-4267-8843; eLibrary SPIN: 6578-7534

Natalia B. Dumova, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Children's Diseases; ORCID: 0000-0002-0423-6104; eLibrary SPIN: 9717-1353; e-mail: ndumov@hotmail.com

Mariya A. Pakhomova, Senior Research Associate; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: scrcenter@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author





ЭКО • ВЕКТОР

СЕРТИФИКАТ

319

Настоящим подтверждается, что

ОКСАНА БОРЩ

Успешно прошел(прошла) курс

ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

Продолжительность курса 16 ак. часов. В ходе курса слушатели узнали:

- как функционирует современное международное научное издание;
- для чего нужны международные базы данных (Scopus, Web of Science) и как ими пользоваться;
- как выбрать журнал для публикации;
- как подготовить и структурировать материал в соответствии с требованиями журнала;
- как написать убедительное сопроводительное письмо;
- принципы современной научной и публикационной этики;
- как «победить» рецензентов и добиться принятия своей статьи;
- как рецензировать чужие статьи;
- как автоматизировать создание списка литературы;
- как продвигать результаты своего исследования онлайн и офлайн;
- как найти свою нишу и повысить уровень научных исследований.

2020-10-23
Дата

С. А. Адонин

«Академия «Эко-Вектор»»

И. Г. Родин

Онлайн курсы

1. **Публикации в международных научных журналах, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

2. **Публикации в международных научных журналах.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

3. **Основы академического письма (на английском языке).**
   10 академических часов. Сертификат участника.

4. **Школа научного редактора, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

5. **Школа научного редактора.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

6. **Статистика в научной публикации.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

7. **Запуск и ведение соцсетей для ученого, журнала или научной организации.**
   8 академических часов. Сертификат участника.

8. **Объясняя свою работу: научные коммуникации, презентация, постер.**
   5 академических часов. Сертификат участника.

9. **Искусство публичных выступлений для ученого.**
   3 академических часа. Сертификат участника.

+7(495) 308-83-89 school@ecovector-academy.com
school.ecovector-academy.com

ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ «Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

Для молодых и опытных ученых

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14423-31
Научная статья

Нутритивный статус детей с тяжелыми формами церебрального паралича, проходивших оперативное ортопедическое лечение по поводу спастических вывихов бедер

В.В. Евреинов [1], Т.А. Жирова [2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Россия;
[2] Уральский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Белково-энергетическая недостаточность может влиять на результаты и исход хирургического лечения у детей с детским церебральным параличом. Объективная оценка нутритивного статуса перед операцией способна снизить потенциальный риск осложнений путем планирования и коррекции рациона питания в процессе лечения.

Цель — оценить взаимосвязь нутритивного статуса с рационом питания у детей с тяжелыми формами церебрального паралича, проходивших оперативное ортопедическое лечение по поводу спастических вывихов бедер.

Материалы и методы. В обсервационное поперечное клиническое исследование включено 75 детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича. Пациенты были разделены на 2 группы — GMFCS IV и GMFCS V (Общая система классификации общей двигательной функции или Gross Motor Function Classification System). Оценивали: нутритивный статус перед операцией, энергетическую и пищевую ценность рациона в раннем послеоперационном периоде, количество осложнений и длительность госпитализации.

Результаты. У 51 % (38/75) детей имелись проблемы с безопасностью и эффективностью приема пищи, у 24 % (18/75) выявлен дефицит массы тела, у 33 % (25/75) — дефицит мышечной массы, у всех пациентов был недостаток телесного жира. Пищевой состав рациона в раннем послеоперационном периоде был ниже возрастной нормы в 1,5–2,2 раза, покрывал 62 % необходимой суточной потребности в калорийности и 50 % — в жидкости. Потенциальный риск послеоперационных осложнений (95 % доверительный интервал) составил: 0 — 3,9 % в общей выборке, 0 — 6,8 % в группе GMFCS IV, 0 — 8,6 % в группе GMFCS V.

Выводы. 1. Предоперационный нутритивный статус включенных в исследование пациентов с тяжелыми формами ДЦП не соответствовал параметрам детей без неврологических заболеваний и зависел от степени выраженности двигательных расстройств по GMFCS. 2. Несбалансированное питание в условиях стационара способствовало послеоперационному дефициту нутриентов, энергии, жидкости и требовало коррекции. 3. Потенциальный риск осложнений в послеоперационном периоде у обследованных детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича и низким трофологическим статусом составил от 0 до 3,9 %.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; тяжелые формы ДЦП; спастический вывих бедра; оперативное лечение; нутритивный статус.

Как цитировать:
Евреинов В.В., Жирова Т.А. Нутритивный статус детей с тяжелыми формами церебрального паралича, проходивших оперативное ортопедическое лечение по поводу спастических вывихов бедер // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 23–31. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14423-31

Рукопись получена: 14.06.2023 **Рукопись одобрена:** 05.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14423-31
Research Article

Nutritional status of children with severe forms of cerebral palsy undergoing surgical orthopedic treatment for spastic hip dislocation

Vadim V. Evreinov [1], Tatiana A. Zhirova [2]

[1] National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Ortopaedics, Kurgan, Russia;
[2] V.D. Chaklin Ural Institute of Traumatology and Orthopedics, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Protein-energy deficiency can affect the results and outcome of surgical treatment in children with cerebral palsy. An objective assessment of nutritional status before surgery can reduce the potential risk of complications by planning and adjusting the diet during treatment.

AIM: The aim of this study is to assess the relationship of nutritional status with diet in children with severe forms of cerebral palsy who underwent surgical orthopedic treatment for spastic hip dislocations.

MATERIALS AND METHODS: An observational, cross-sectional clinical study included 75 children with severe forms of cerebral palsy. Patients were divided into 2 groups — GMFCS IV and GMFCS V (Gross Motor Function Classification System). The nutritional status before surgery, the energy and nutritional value of the diet in the early postoperative period, the number of complications and the duration of hospitalization were assessed.

RESULTS: 51% (38/75) of children had problems with the safety and effectiveness of food intake, 24% (18/75) deficiency of body weight was detected, 33% (25/75) had a deficiency of muscle mass, all patients had a lack of body fat. The nutritional composition of the diet in the early postoperative period was 1.5–2.2 times lower than the age norm, covering 62% of the required daily calorie requirement and 50% in liquid. The potential risk of postoperative complications (95% CI) was: 0 — 3.9% in the total sample, 0 — 6.8% in the GMFCS IV group, and 0 — 8.6% in the GMFCS V group.

CONCLUSIONS: 1. The preoperative nutritional status of patients with severe forms of cerebral palsy included in the study did not correspond to the parameters of children without neurological diseases and depended on the severity of motor disorders according to GMFCS. 2. Unbalanced nutrition in hospital conditions contributed to postoperative deficiency of nutrients, energy, fluid and required correction. 3. The potential risk of complications in the postoperative period in the examined children with severe forms of cerebral palsy and low trophological status ranged from 0 to 3.9 %.

Keywords: severe forms of cerebral palsy; spastic hip dislocation; surgical treatment; nutritional status.

To cite this article:
Evreinov VV, Zhirova TA. Nutritional status of children with severe forms of cerebral palsy undergoing surgical orthopedic treatment for spastic hip dislocation. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):23–31. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14423-31

Received: 14.06.2023 **Accepted:** 05.07.2023 **Published:** 31.08.2023

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Особенностью пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича (ДЦП) является наличие белково-энергетической недостаточности, обусловленной низким поступлением нутриентов, дефицитом энергии и расстройством метаболизма, на фоне патологии головного мозга, дисфагии, имеющихся нарушений эндокринного обмена [1–3, 8, 17, 19]. Недостаточное питание не позволяет в полной мере реализовать пластические функции организма, обеспечить адекватный рост, развитие и набор мышечной массы [5–7, 18]. Это может отрицательно повлиять на результаты хирургического ортопедического лечения спастических вывихов бедер у пациентов с ДЦП [9].

Орофарингеальная дисфункция в сочетании с патологией пищевода встречается у 58–86 % детей с ДЦП, коррелирует с двигательными возможностями по классификации Gross Motor Function Classification System (GMFCS), считается основной причиной частых аспираций дыхательных путей и рецидивирующих пневмоний, что повышает риск инфекционных осложнений в послеоперационном периоде [4, 10–13]. Наличие эндокринопатий может предопределять трофические нарушения, ухудшающие регенерацию тканей после многоуровневых ортопедических вмешательств [8, 18, 19].

По данным Европейского общества гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) потребность пациентов с ДЦП в нутриентах соответствует норме для типично развивающихся детей и подростков с поправкой на возможное отставание биологического возраста [14], а на фоне хирургического лечения или реабилитации требуется увеличение квоты белка в пище до 2–2,4 г/(кг · день) [3].

Таким образом, дети с тяжелыми формами ДЦП представляют категорию повышенного риска и требуют особого подхода при проведении хирургического лечения. Оценка нутритивного статуса должна проводиться заблаговременно, а расчет пищевой потребности персонализирован с учетом росто-весовых характеристик, формы церебрального паралича, уровня двигательных расстройств, коморбидного фона [16, 17, 20].

Цель исследования — оценить взаимосвязь нутритивного статуса с рационом питания у детей с тяжелыми формами церебрального паралича, проходивших оперативное ортопедическое лечение по поводу спастических вывихов бедер.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нулевая гипотеза основана на предположениях, что:

- исходный нутритивный статус детей с тяжелыми формами ДЦП соответствует норме и не различается между пациентами с IV и V уровнем по GMFCS;
- калорийность и состав съеденной пищи у пациентов с тяжелыми формами ДЦП на фоне операции и обычного питания в условиях стационара не отличается от рекомендованных и персонально рассчитанных норм потребления нутриентов;
- нутритивный статус детей с тяжелыми формами ДЦП не ассоциирован с риском развития осложнений в послеоперационном периоде и длительностью пребывания в стационаре.

Клиническое обсервационное поперечное исследование включало 75 пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича, спастическими вывихами (подвывихами) бедер, по поводу которых проводились реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренных суставах.

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с ноября 2021 г. по сентябрь 2022 г.

Формирование выборки проводилось в соответствии со следующими критериями включения:

- возраст от 5 до 18 лет;
- тяжелые формы ДЦП (IV–V функциональный уровень по GMFCS);
- наличие одно- или двухстороннего спастического вывиха (подвывиха) бедра;
- плановое реконструктивное или паллиативное вмешательство на тазобедренном суставе.

Критерий исключения: одномоментное двустороннее вмешательство на тазобедренных суставах за одну операционную сессию.

Характеристика выборки

В исследование включено 75 детей, 46 мальчиков и 29 девочек. Средний возраст составил 9 [6; 11] лет. По тяжести двигательных нарушений пациенты были разделены на две группы в соответствии с классификацией GMFCS. К IV функциональному уровню (GMFCS IV) было отнесено 56 % (42/75) детей, к V уровню (GMFCS V) — 44 % (33/75) [13]. По возрасту и полу дети статистически значимо не отличались между группами (табл. 1).

Таблица 1. Демографическая характеристика групп в зависимости от двигательных расстройств по шкале GMFCS

Table 1. Demographic characteristics of groups depending on movement disorders according to the GMFCS scale

Критерий / Criteria		GMFCS IV	GMFCS V	*p*
Возраст / Age, *Me* [Q_1; Q_3]		8 [6; 10]	9 [6; 11]	0,77
Пол / Gender	мужской / male	26	20	0,91
	женский / female	16	13	

Примечание. Количество пациентов, *n*.
Note. Number of patients, *n*

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14423-31

С целью сокращения сроков госпитализации пациенты были прооперированы на следующий день после поступления в стационар. Все обследования были сделаны одномоментно, повторных измерений и их сравнение не проводили из-за наличия после операции болевого синдрома и фиксации нижних конечностей гипсовой повязкой.

Периоды наблюдения:

- предоперационный — с момента поступления до дня операции;
- ближайший послеоперационный — с момента окончания операции до начала следующих суток;
- ранний послеоперационный — с первых по третьи сутки после операции;
- поздний послеоперационный — с четвертых суток после операции и до дня выписки из стационара.

Методы обследования

Для оценки исходного нутритивного статуса и состава тела в предоперационном периоде:

1. Определяли способность детей принимать пищу и жидкость по классификации EDACS (Eating and Drinking Ability Classification System) [15].

2. Измеряли антропометрические показатели — рост (см) и массу тела (кг), рассчитывали индекс массы тела Кетле (ИМТ, кг/м^2). Использовали электронные медицинские весы и ростомер (сантиметровую ленту для лежачих пациентов). У детей с контрактурами коленных и тазобедренных суставов, кифосколиотическими деформациями рост вычисляли методом сегментарного замера конечности, а массу тела путем двойного взвешивания (масса опекуна с ребенком за минусом массы опекуна) или использовали весы для инвалидных колясок [2, 14].

3. Определяли физическое развитие по центильным таблицам для пациентов с ДЦП, учитывающих пол детей, уровень по GMFCS, тип питания. Доли вычисляли по сигмальным отклонениям *Z*-score, полученным из преобразования центильных значений [2, 14, 17].

4. Вычисляли среднее значение толщины кожно-жировых складок (см) над трицепсом (ТКСТ) и под лопаткой (ТКСЛ), измеренной с двух сторон с помощью калипера. Измеряли окружность (см) на уровне средней трети плеча (ОП). Рассчитывали процентное содержание жира по уравнению Слотера. Объем мышечной массы оценивали через расчет окружности мышц плеча (ОМП) из показателей ОП и ТКСТ [2,14].

Для оценки фактического питания детей в раннем послеоперационном периоде анализировали трехдневные дневники кормления, составленные родителями или опекунами. Вычисляли средние значения калорийности пищи, процентное содержание белков, жиров, углеводов, объем выпитой жидкости и сопоставляли их с рекомендованными нормами, персональной суточной потребностью, подсчитанной по методу Крика, но без учета фактора роста [2].

Для оценки связи нутритивного статуса и результатов лечения в период пребывания в стационаре фиксировали осложнения, нежелательные последствия в течение всего послеоперационного периода, длительность пребывания в отделении реанимации (РАО), длительность госпитализации.

Критерии оценки:

- структура исходного нутритивного статуса;
- энергетическая и пищевая ценность рациона в раннем послеоперационном периоде относительно рекомендованных норм и персональной суточной потребности;
- частота осложнений;
- длительность пребывания в РАО и длительность госпитализации.

Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку осуществляли с помощью лицензионной версии программы Stat Plus 7 (2021 AnalystSoft Inc.).

Параметры распределения непрерывных количественных признаков определяли с помощью критериев Колмогорова – Смирнова / Лиллифорса. В случае гауссового распределения данные описывали с помощью среднего значения и стандартного отклонения — Mean (*SD*), в противном случае представляли медиану и межквартильный интервал — *Me* [Q_1; Q_3].

Для сравнения групп применяли непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни, при сравнении долей — критерий χ^2. Вероятность α-ошибки, при которой отвергалась нулевая гипотеза, была принята равной 0,05.

Частоту событий (осложнений) определяли с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). В случаях редких или нулевых событий потенциальный риск осложнений рассчитывали с вероятностью 95 % по параметрам биномиального распределения (95 % ДИ).

Исследование одобрено этическим комитетом учреждения, протокол № 2 (70) от 21 октября 2021 г., и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Способность эффективно и безопасно принимать пищу и жидкость показала равномерное распределение по этому параметру в общей выборке. К I и II уровню по классификации EDACS отнесено 49 % (37/75) детей, которые питались безопасно, III и IV уровню соответствовал 51 % (38/75) — имели выраженные расстройства питания [15].

Возможность принимать пищу статистически значимо не различалась между пациентами с IV и V уровнем по GMFCS. Однако логично предположить, что чем тяжелее двигательные расстройства, тем сложнее детям питаться и усваивать нутриенты. Поэтому целесообразно объединить пациентов с минимальными проявлениями дисфагии (I и II уровень EDACS) и сравнить с теми, кто

Таблица 2. Характеристика детей в группах по системе классификации способности принятия пищи и жидкости (EDACS)
Table 2. Characteristics of children in groups according to the classification system for the ability to accept food and liquids (EDACS)

Критерий / Criterion	Уровень по EDACS / Level by EDACS					Всего / Total	*p*
	I	II	III	IV	V		
GMFCS IV	13	14	14	1	0	42	1,0
GMFCS V	0	10	13	10	0	33	

Примечание. Количество пациентов, *n*.
Note. Number of patients, *n*

Таблица 3. Характеристика детей по системе классификации способности принятия пищи и жидкости (EDACS), объединенные группы
Table 3. Characteristics of children according to the Eating and Drinking Ability Classification System (EDACS), combined groups

Критерий / Criterion	Уровень по EDACS / Level by EDACS		Всего / Total	*p*
	I + II	III + IV		
GMFCS IV	27	15	42	0,004
GMFCS V	10	23	33	

Примечание. Количество пациентов, *n*.
Note. Number of patients, *n*

Таблица 4. Антропометрическая характеристика групп
Table 4. Anthropometric characteristics of groups

Критерий / Criterion	Масса тела / Body weight	Рост / Height	ИМТ / BMI
Общая выборка / Sample population	21,4 [17; 28]	123 (15)	15,1 (3)
GMFCS IV	22 [18; 29]	118 [112; 133]	16,3 (3,1)
GMFCS V	18 [15; 25]	120 [110; 130]	13,6 (2,2)
p	0,02	0,8	0,0002

Примечание. Медиана и межквартильный интервал — *Me* [Q_1; Q_3]; среднее значение и стандартное отклонение — Mean (*SD*); ИМТ — индекс массы тела.
Note. Median and interquartile range — *Me* [Q_1; Q_3]; mean and standard deviation — Mean (*SD*); BMI — body mass index.

Таблица 5. Структура физического развития детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича
Table 5. Physical development of children with severe cerebral palsy

Центиль / Centile	Рост/возраст / Height/age	Масса тела/возраст / Body weight / age	ИМТ/возраст / BMI/age
Выше 97 / Above 97	4 (5)	6 (8)	0
Z-score	2,4 (0)	2,3 (0,2)	–
51–96	59 (79)	33 (44)	20 (27)
Z-score	0,8 (0,4)	0,8 (0,5)	0,6 (0,3)
16–50	12 (16)	35(47)	37 (49)
Z-score	–0,3 (0,2)	–0,3 (0,2)	–0,4 (0,3)
3–15	0	1 (1)	11 (15)
Z-score	–	–1,28 (0)	–1,3 (0,2)
Ниже 3 / Below 3	0	0	7 (9)
Z-score	–	–	–2,2 (0,2)

Примечание. Количество пациентов, *n* (доля %); среднее значение и стандартное отклонение — Mean (*SD*); ИМТ — индекс массы тела.
Note. Number of patients, *n* (share %); mean and standard deviation — Mean (*SD*); BMI — body mass index.

имел выраженные нарушения (III и IV уровень EDACS). Результаты отражены в табл. 2 и 3.

Таким образом, дети с более тяжелыми двигательными расстройствами (GMFCS V) хуже усваивали нутриенты, что отразилось на массе тела. Исходный вес в этой группе, равно как и ИМТ, были статистически значимо ниже по сравнению с группой GMFCS IV (табл. 4).

Сопоставление антропометрических данных к возрасту по центильным таблицам свидетельствовало, что пациенты с тяжелыми формами ДЦП отстают в физическом развитии. Показатель ИМТ/возраст выявил дефицит массы тела у 24 % (18/75) детей, из них у 39 % (7/18) средней степени и у 61 % (11/18) — легкой. По значению масса тела / возраст только у одного ребенка — 1 % (1/75) — зарегистрировано недостаточное питание, в то время как у 8 % (6/75) — избыточное, что может быть связано с излишком углеводов в рационе (табл. 5). При сравнении между группами

Таблица 6. Состав тела у детей с тяжелыми формами детского церебрального паралича
Table 6. Body composition in children with severe cerebral palsy

Критерий / Criterion	GMFCS IV	GMFCS V	*p*
Толщина кожно-жировых складок под лопаткой (ТКСЛ), см / TSFT, cm	0,4 [0,4; 1]	0,4 [0,4; 06]	0,04
Толщина кожно-жировых складок над трицепсом (ТКСТ), см / TSFS, cm	0,5 [0,4; 1,2]	0,4 [0,2; 0,6]	0,02
Окружность на уровне средней трети плеча (ОП), см / Shoulder circumference (SC), cm	20 [17; 23]	17 [16; 19]	0,002
Мышечная масса — окружности мышц плеча (ОМП), см / Muscle mass — shoulder muscle circumference (SMX), cm	26 [17; 32]	23 [16; 28]	0,12
Доля телесного жира, % / Proportion of body fat, %	10 [7; 26]	8 [5; 13]	0,03

Примечание. Медиана и межквартильный интервал — *Me* [Q_1; Q_3].
Note. Median and interquartile range — *Me* [Q_1; Q_3].

Таблица 7. Пищевая ценность рациона детей с детским церебральным параличом в раннем послеоперационном периоде
Table 7. Nutritional value of the diet of children with cerebral palsy in the early postoperative period

Критерий / Criterion	GMFCS IV	GMFCS V
Базовая потребность по Шофилду, ккал/сут / Basic need according to Schofield, kcal/day	997 [872; 1150]	944 [857; 1061]
Суточная потребность по Крику, ккал/(кг · сут) Daily requirement by Crick, kcal/(kg · day)	68 (17)*	84 (18)*
Суточная калорийность рациона, ккал/(кг · сутки) Daily calorie intake, kcal/(kg · day)	47 [36; 64]	54 [46; 57]
Доля суточной потребности, % Quota of daily requirement, %	71 [59; 79]	59 [42; 77]
Белки, г / Protein, g	41 (17)	41 (14)
Процент от дневной нормы, % Percentage of daily value, %	67 (27)	67 (22)
Жиры, г / Fat, g	39 [34; 44]	35 [29; 47
Процент от дневной нормы, % Percentage of daily value, %	58 [50; 66]	54 [40; 59]
Углеводы, г / Carbohydrates, g	160 [99; 199]	114 [101; 137]
Процент от дневной нормы, % Percentage of daily value, %	57 [35; 65]	40 [30; 46]
Объем жидкости, мл/сут Volume of liquid drunk, ml/day	576 (296)	473 (229)
Процент от дневной нормы, % Percentage of daily value, %	59 (28)	50 (23)

Примечание. Медиана и межквартильный интервал — *Me* [Q_1; Q_3], среднее значение и стандартное отклонение — Mean (*SD*).
*Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).
Note. Median and interquartile range — *Me* [Q_1; Q_3], mean and standard deviation — Mean (*SD*). * Statistically significant differences between groups ($p < 0.05$);

GMFCS IV и GMFCS V статистически значимых различий не найдено.

Наилучшее представление о нутритивном статусе получено при изучении состава тела. Мышечная масса (ОМП) у 33 % (25/75) детей оказалась ниже 10-го центиля, доля телесного жира так же была низкой — менее 10 % для мальчиков и 15 % для девочек [16] и составила в общей выборке 7,8 % [7,7; 15]. При этом показатели калиперометрии и содержание телесного жира были ниже у детей с V уровнем по GMFCS [16] (табл. 6).

Анализ пищевой ценности рациона у детей с тяжелыми формами ДЦП в раннем послеоперационном периоде показал недостаточное поступление макронутриентов. Содержание белков, жиров, углеводов было в 1,5–1,8–2,2 раза ниже возрастной нормы соответственно, а средняя калорийность составила 62 % [54; 76] суточной потребности. При этом в группе GMFCS V потребность в энергии по Крику была статистически значимо выше, чем в группе GMFCS IV, что логично, принимая во внимание различия в исходном нутритивном статусе. У 8 % (6/75) детей зарегистрировано превышение калорийности рациона в 1,4 раза, что связано с избыточным поступлением углеводов и жиров наряду с белковым дефицитом, поэтому назвать такое питание сбалансированным нельзя. Питьевой режим также не соответствовал установленной квоте и определялся на уровне 50 % [37; 78] должного объема. Межгрупповые различия продемонстрированы в табл. 7.

Анализ влияния нутритивного статуса на возможные результаты и исход лечения в стационаре не выявил каких-либо прямых взаимосвязей.

В послеоперационном периоде осложнений зарегистрировано не было, а средняя длительность пребывания статистически значимо не различалась и составила: в РАО — 20 (2) и 19 (2) ч (p = 0,69), в стационаре — 17 (4) и 18 (5) сут (p = 0,17) между группами GMFCS IV и GMFCS V соответственно. Потенциальный риск осложнений с 95 % вероятностью составил от 0 до 3,9 % в общей выборке и был выше в группе GMFCS V (0–8,6 %) по сравнению с GMFCS IV (0–6,8 %). Отсутствие взаимосвязей и статистически значимых различий вероятно связано с недостаточной мощностью исследования.

ВЫВОДЫ

1. Предоперационный нутритивный статус, включенных в исследование пациентов с тяжелыми формами ДЦП, не соответствовал параметрам детей без неврологических заболеваний и зависел от степени выраженности двигательных расстройств по GMFCS.

2. Несбалансированное питание в условиях стационара способствовало послеоперационному дефициту нутриентов, энергии, жидкости и требовало коррекции.

3. Потенциальный риск осложнений в послеоперационном периоде у обследованных детей с тяжелыми формами ДЦП и низким трофологическим статусом составил от 0 до 3,9 %.

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 пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бояринцев В.В., Евсеев М.А. Метаболизм и нутритивная поддержка хирургического пациента: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Онли-Пресс, 2017. 260 с.

2. Иванов Д.О., Строкова Т.В., Камалова А.А., и др. Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2020. 100 с.

3. Пак Л.А., Макарова С.Г., Чумбадзе Т.Р., Фисенко А.П. Нарушения нутритивного статуса и их коррекция у детей с детским церебральным параличом // Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22, № 1. С. 23–27. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-23-27

4. Шалькевич Л.В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем // Медицинские новости. 2021. № 1. С. 19–23.

5. Bell K.L., Benfer K.A., Ware R.S., et al. Development and validation of a screening tool for feeding/swallowing difficulties and undernutrition in children with cerebral palsy // Dev Med Child Neurol. 2019. Vol. 61, No. 10. P. 1175–1181. DOI: 10.1111/dmcn.14220

6. Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L., et al. Food and fluid texture consumption in a population-based cohort of preschool children with cerebral palsy: relationship to dietary intake // Dev Med Child Neurol. 2015. Vol. 57, No. 11. P. 1056–1063. DOI: 10.1111/dmcn.12796.

7. Caramico-Favero D.C.O., Guedes Z.C.F., de Morais M.B. Food intake, nutritional status and gastrointestinal symptoms in children with cerebral palsy // Arq Gastroenterol. 2018. Vol. 55, No. 4. P. 352–357. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-78

8. Costa A., Martin A., Arreola V., et al. Assessment of swallowing disorders, nutritional and hydration status, and oral hygiene in students with severe neurological disabilities including Cerebral Palsy // Nutrients. 2021. Vol. 13, No. 7. ID 2413. DOI: 10.3390/nu13072413

9. Foster B.A., Lane J.E., Massey E., et al. The impact of malnutrition on hospitalized children with cerebral palsy // Hosp Pediatr. 2020. Vol. 10, No. 12. P. 1087–1095. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0177

10. González-Rozo N., Pérez-Molina J.J., Quiñones-Pacheco Y.B., et al. Factors associated with oropharyngeal dysphagia diagnosed by videofluoroscopy in children with cerebral palsy // Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2021. Vol. 8. ID S0375-0906(21)00003-3. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.09.008

11. Northam G.B., Morgan A.T., Fitzsimmons S., et al. Corticobulbar tract injury, oromotor impairment and language plasticity in adolescents born preterm // Front Hum Neurosci. 2019. Vol. 13. ID 45. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00045

12. Marpole R., Blackmore A.M., Gibson N., et al. Evaluation and management of respiratory illness in children with Cerebral Palsy // Front Pediatr. 2020. Vol. 8. ID 333. DOI: 10.3389/fped.2020.00333
13. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy // Dev Med Child Neurol. 1997. Vol. 39, No. 4. P. 214–223. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
14. Romano C., van Wynckel M., Hulst J., et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017. Vol. 65, No. 2. P. 242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646
15. Sellers D., Mandy A., Pennington L., et al. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy // Dev Med Child Neurol. 2014. Vol. 56, No. 3. P. 245–251. DOI: 10.1111/dmcn.12352
16. Snika D.A.C., Roosb N.M. Criterion validity of assessment methods to estimate body composition in children with cerebral palsy: A systematic review // Ann Phys Rehabil Med. 2021. Vol. 64, No. 3. ID 101271. DOI: 10.1016/j.rehab.2019.05.003
17. Sousa K.T., Ferreira G.B., Santos A.T., et al. Assessment of nutritional status and frequency of complications associated to feeding in patients with spastic quadriplegic Cerebral Palsy // Rev Paul Pediatr. 2020. Vol. 38. ID e2018410. DOI: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018410
18. Trivić I., Hojsak I. Evaluation and treatment of malnutrition and associated gastrointestinal complications in children with Cerebral Palsy // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019. Vol. 22, No. 2. P. 122–131. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.2.122
19. Uday S., Shaw N., Krone R., Kirk J. Hypopituitarism in children with cerebral palsy // Arch Dis Child. 2017. Vol. 102, No. 6. P. 559–561. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311012
20. Whitney D.G., Miller F., Pohlig R.T., Modlesky C.M. BMI does not capture the high fat mass index and low fat-free mass index in children with cerebral palsy and proposed statistical models that improve this accuracy // Int J Obes. 2019. Vol. 43. P. 82–90. DOI: 10.1038/s41366-018-0183-1

REFERENCES

1. Boyarintsev VV, Evseev MA. *Metabolizm i nutritivnaya podderzhka khirurgicheskogo patsienta: rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Onli-Press, 2017. 260 p. (In Russ.)
2. Ivanov DO, Strokova TV, Kamalova AA, et al. *Diagnostika i korrektsiya nutritivnogo statusa u detei s detskim tserebral'nym paralichom: uchebno-metodicheskoe posobie*. Saint Petersburg: SPbGPMU, 2020. 100 p. (In Russ.)
3. Pak LA, Makarova SG, Chumbadze TR, Fisenko AP. Disorders of the nutritional status and their correction in cerebral palsy children. *Russian pediatric journal*. 2019;22(1):23–27. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-23-27
4. Shalkevich LV. Cerebral palsy: modern conception of classification systems. *Meditsinskie novosti*. 2021;(1):19–23. (In Russ.)
5. Bell KL, Benfer KA, Ware RS, et al. Development and validation of a screening tool for feeding/swallowing difficulties and undernutrition in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(10):1175–1181. DOI: 10.1111/dmcn.14220
6. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, et al. Food and fluid texture consumption in a population-based cohort of preschool children with cerebral palsy: relationship to dietary intake. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(11):1056–1063. DOI: 10.1111/dmcn.12796.
7. Caramico-Favero DCO, Guedes ZCF, de Morais MB. Food intake, nutritional status and gastrointestinal symptoms in children with cerebral palsy. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(4):352–357. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-78
8. Costa A, Martin A, Arreola V, et al. Assessment of swallowing disorders, nutritional and hydration status, and oral hygiene in students with severe neurological disabilities including Cerebral Palsy. *Nutrients*. 2021;13(7):2413. DOI: 10.3390/nu13072413
9. Foster BA, Lane JE, Massey E, et al. The impact of malnutrition on hospitalized children with cerebral palsy. *Hosp Pediatr*. 2020;10(12):1087–1095. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0177
10. González-Rozo N, Pérez-Molina JJ, Quiñones-Pacheco YB, et al. Factors associated with oropharyngeal dysphagia diagnosed by videofluoroscopy in children with cerebral palsy. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2021;8:S0375-0906(21)00003-3. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.09.008
11. Northam GB, Morgan AT, Fitzsimmons S, et al. Corticobulbar tract injury, oromotor impairment and language plasticity in adolescents born preterm. *Front Hum Neurosci*. 2019;13:45. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00045
12. Marpole R, Blackmore AM, Gibson N, et al. Evaluation and management of respiratory illness in children with Cerebral Palsy. *Front Pediatr*. 2020;8:333. DOI: 10.3389/fped.2020.00333
13. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214–223. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x
14. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646
15. Sellers D, Mandy A, Pennington L, et al. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(3):245–251. DOI: 10.1111/dmcn.12352
16. Snika DAC, Roosb NM. Criterion validity of assessment methods to estimate body composition in children with cerebral palsy: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2021;64(3):101271. DOI: 10.1016/j.rehab.2019.05.003
17. Sousa KT, Ferreira GB, Santos AT, et al. Assessment of nutritional status and frequency of complications associated to feeding in patients with spastic quadriplegic Cerebral Palsy. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38: e2018410. DOI: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018410
18. Trivić I, Hojsak I. Evaluation and treatment of malnutrition and associated gastrointestinal complications in children with Cerebral Palsy. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(2):122–131. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.2.122
19. Uday S, Shaw N, Krone R, Kirk J. Hypopituitarism in children with cerebral palsy. *Arch Dis Child*. 2017;102(6):559–561. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311012
20. Whitney DG, Miller F, Pohlig RT, Modlesky CM. BMI does not capture the high fat mass index and low fat-free mass index in children with cerebral palsy and proposed statistical models that improve this accuracy. *Int J Obes*. 2019;43:82–90. DOI: 10.1038/s41366-018-0183-1

ОБ АВТОРАХ

***Вадим Викторович Евреинов,** канд. мед. наук,
отделение анестезиологии и реанимации;
адрес: Россия, 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6;
ORCID: 0000-0002-0964-2718; eLibrary SPIN: 2239-6027;
e-mail: evreinov2020@mail.ru

Татьяна Александровна Жирова, д-р мед. наук, Служба начальника медицинской части; ORCID: 0000-0001-6911-0812; eLibrary SPIN: 5257-1302; e-mail: Satokenia70@gmail.com

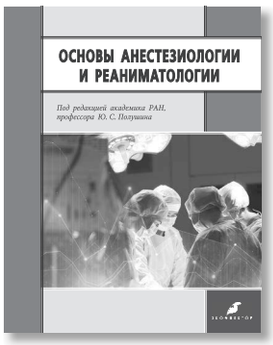
* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Vadim V. Evreinov,** MD, PhD,
Cand. Sci. (Med.), Anesthesiology and Intensive Care;
address: 6 M. Ulyanova st., Kurgan, 640014, Russia;
ORCID: 0000-0002-0964-2718; eLibrary SPIN: 2239-6027;
e-mail: evreinov2020@mail.ru

Tatiana A. Zhirova, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.),
Service of the Head of the Medical Unit; ORCID: 0000-0001-6911-0812;
eLibrary SPIN: 5257-1302; e-mail: Satokenia70@gmail.com

ЭКО • ВЕКТОР



Александрович Ю.С., Барсукова И.М.
и др.; под ред. Ю.С. Полушина

ОСНОВЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ

НОВИНКА

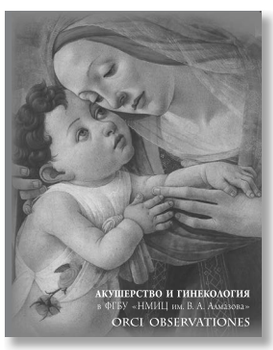


ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДИКТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ
Под ред. В.С. Баранова



Ферри Фред Ф., Багненко С.Ф.

СПРАВОЧНИК ПАЦИЕНТА ПО ФЕРРИ



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ В ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» ORCI OBSERVATIONES
Под ред. И.Е. Зазерской

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН научной специализированной литературы

Разделы:

- Акушерство и гинекология
- Анестезиология и реаниматология
- Биология и биохимия
- Генетика
- Детские книги
- Для широкого круга читателей
- Инфекции
- Колопроктология
- Онкология
- Ортопедия, травматология, физическая культура
- Офтальмология
- Патологоанатомия
- Педиатрия, неонатология
- Психология
- Стоматология
- Техносферная безопасность
- Урология
- Физика
- Фитотерапия
- Хирургия
- Эпилептология

8 (812) 648-83-68 info@eco-vector.com
eco-vector.com/books

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14433-41
Научная статья

Острый ВЭБ-мононуклеоз у детей различного возраста, госпитализированных в инфекционный стационар Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2017–2020 гг.

А.В. Федорова, В.Ф. Суховецкая, В.Н. Тимченко, А.Г. Васильев, Т.А. Каплина, С.Л. Баннова, Е.В. Баракина, Т.М. Чернова, М.Д. Субботина, Н.В. Павлова, А.Н. Назарова, О.В. Булина, Е.Б. Павлова

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Проблема острого мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ-мононуклеоз), является одной из актуальных в педиатрии. В структуре заболеваемости инфекционным мононуклеозом доля детского населения составляет 70–80 %, чаще болеют дети 4–8 лет. Материнские антитела защищают грудного ребенка только в первые месяцы жизни, в трехмесячном возрасте может произойти первичное инфицирование, а в 6 мес. — развиться манифестная форма острого ВЭБ-мононуклеоза.

Цель — анализ особенностей острого ВЭБ-мононуклеоза у детей различного возраста, госпитализированных в инфекционный стационар Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Материалы и методы. В статье представлен анализ данных 376 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с диагнозом «острый ВЭБ-мононуклеоз», госпитализированных в период 2017–2020 гг. в инфекционное отделение № 1 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Все пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от возраста: I группа — 1–5 (n = 122), II группа — от 5 до 10 лет (n = 134), III группа — от 10 до 15 лет (n = 67), IV группа — от 15 до 18 лет (n = 53). Этиологическую расшифровку осуществляли с применением метода иммуноферментного анализа (определение в крови IgM к VCA) и выявлением ДНК ВЭБ в крови методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. В 89,6 % случаев заболевание протекало в средней степени тяжести. Острое начало заболевания отмечалось в 69,7 % случаев, чаще у детей от 1 года до 10 лет. Синдром интоксикации с одинаковой частотой отмечался во всех возрастных группах. Фебрильная лихорадка наблюдалась у 96,0 % пациентов. Синдром острого тонзиллита, лимфаденита выявлен у всех больных. Явления аденоидита и гепатомегалии были более выражены у детей младшей возрастной группы. Спленомегалия регистрировалась в 74,5 % случаев, чаще чем гепатомегалия. Синдром цитолиза отмечался у каждого второго ребенка. В старших возрастных группах наблюдался более высокий уровень гиперферментемии и выраженная мононуклеарная реакция в гемограмме.

Заключение. У всех пациентов наблюдалась типичная картина острого ВЭБ-мононуклеоза с характерным синдромокомплексом. В большинстве случаев заболевание протекало в средней степени тяжести, тяжелая степень регистрировалась в 8,2 % — преимущественно у детей старшего возраста. Вовлечение в патологический процесс одновременно печени и селезенки имело место у каждого второго пациента. В старших возрастных группах наблюдался более высокий уровень гиперферментемии и выраженная мононуклеарная реакция в гемограмме.

Ключевые слова: вирус Эпштейна – Барр; острый ВЭБ-мононуклеоз; дети; стационар; клиническая картина; диагностика.

Как цитировать:
Федорова А.В., Суховецкая В.Ф., Тимченко В.Н., Васильев А.Г., Каплина Т.А., Баннова С.Л., Баракина Е.В., Чернова Т.М., Субботина М.Д., Павлова Н.В., Назарова А.Н., Булина О.В., Павлова Е.Б. Острый ВЭБ-мононуклеоз у детей различного возраста, госпитализированных в инфекционный стационар Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2017–2020 гг. // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 33–41. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14433-41

Рукопись получена: 19.06.2023 **Рукопись одобрена:** 25.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14433-41
Research Article

Acute EBV mononucleosis in children of various ages hospitalized in the infectious hospital of the St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2017–2020

Anna V. Fedorova, Vera F. Sukhovetskaya, Vladimir N. Timchenko, Andrey G. Vasiliev, Tatyana A. Kaplina, Svetlana L. Bannova, Elena V. Barakina, Tatyana M. Chernova, Maria D. Subbotina, Natalia V. Pavlova, Anna N. Nazarova, Oksana V. Bulina, Elena B. Pavlova
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT
BACKGROUND: The problem of acute EBV-mononucleosis is one of the most urgent in pediatrics. In the structure of the incidence of infectious mononucleosis, the proportion of the child population is 70–80%, children 4–8 years old are more often ill. Maternal antibodies protect an infant only in the first months of life, primary infection may occur at 3 months of age, and a manifest form of acute EBV-mononucleosis may develop at 6 months of age.
AIM: The aim of the study was to analyze peculiarities of acute EBV-mononucleosis in children of different ages hospitalized in the infectious diseases hospital of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
MATERIALS AND METHODS: The article presents data on 376 children aged 1 to 18 years with a diagnosis of Acute EBV mononucleosis, hospitalized in the period 2017–2020. In the infectious diseases department No. 1 of Saint Petersburg State Medical University. Etiological interpretation was carried out using ELISA (determination of IgM to VCA in the blood) and detection of EBV DNA in the blood by PCR.
RESULTS: In 89.6% of cases, the disease was of moderate severity. Acute onset of the disease was noted in 69.7% of cases, more often in children from 1 to 10 years old. Intoxication syndrome was observed with the same frequency in all age groups. Febrile fever was observed in 96.0% of patients. The syndrome of acute tonsillitis, lymphadenitis was detected in all patients. The phenomena of adenoiditis and hepatomegaly were more pronounced in younger children. Splenomegaly was recorded in 74.5% of cases, more often than hepatomegaly. Cytolysis syndrome was observed in every second child. In older age groups, there was a higher level of hyperenzymemia and a pronounced mononuclear reaction in the hemogram.
CONCLUSION: All the analyzed patients had a typical clinical picture of acute EBV mononucleosis with a characteristic syndrome complex. In most cases, the disease was of moderate severity, severe severity was recorded in 8.2% — mainly in older children. Involvement of the liver and spleen in the pathological process simultaneously took place in every second patient. In older age groups, there was a higher level of hyperfermentemia and a pronounced mononuclear reaction in the hemogram.

Keywords: Epstein–Barr virus; acute EBV-mononucleosis; children; hospital; clinical picture; diagnosis.

To cite this article:
Fedorova AV, Sukhovetskaya VF, Timchenko VN, Vasiliev AG, Kaplina TA, Bannova SL, Barakina EV, Chernova TM, Subbotina MD, Pavlova NV, Nazarova AN, Bulina OV, Pavlova EB. Acute EBV mononucleosis in children of various ages hospitalized in the infectious hospital of the St. Petersburg State Pediatric Medical University in 2017–2020. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):33–41. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14433-41

Received: 19.06.2023 **Accepted:** 25.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема острого мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ-мононуклеоза) является одной из актуальных в педиатрии. Это обусловлено широкой циркуляцией возбудителя у населения, тропностью вируса к иммунокомпетентным клеткам, вариабельностью клинического течения в различных возрастных группах [1, 17]. Экономическая значимость инфекционного мононуклеоза (ИМ) в Российской Федерации в 2021 г. составила 2 214 282,2 тыс. рублей [10]. В структуре заболеваемости ИМ доля детского населения достигает 70–80 %, чаще болеют дети 4–8 лет [7, 14]. Материнские антитела защищают грудного ребенка только в первые месяцы жизни, в трехмесячном возрасте может произойти первичное инфицирование, а в 6 мес. — развиться манифестная форма острого ВЭБ-мононуклеоза [3].

В большинстве случаев типичная клиническая картина острого ВЭБ-мононуклеоза характеризуется синдромами: интоксикации, лихорадки, острого тонзиллита и аденоидита, лимфаденопатии и гепатоспленомегалии [2, 9]. В 10–25 % случаев заболевание имеет негладкое течение и неблагоприятные последствия: формирование хронических форм, развитие лимфопролиферативных и онкопатологических процессов [10, 19].

По данным литературных источников известно, что среди госпитализированных детей острый ВЭБ-мононуклеоз чаще протекает в средней степени тяжести [3, 4, 13, 18]. Тяжелое течение заболевания характерно для детей и подростков с неблагоприятным преморбидным фоном и сопутствующей патологией [12, 16, 19]. ВЭБ-мононуклеоз чаще имеет зимне-весеннюю сезонность с пиком регистрации в весенние месяцы [13, 16, 19].

Для подтверждения диагноза используют методы специфической лабораторной диагностики: определение серологических маркеров (антитела класса IgM и G) методом иммуноферментного анализа, выявление ДНК возбудителя молекулярно-генетическим исследованием (полимеразная цепная реакция — ПЦР) [5, 8, 9, 15, 18, 20].

Цель исследования — анализ особенностей острого ВЭБ-мононуклеоза у детей различного возраста, госпитализированных в инфекционный стационар ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ России).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в инфекционном отделении № 1 ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ России с диагнозом «острый ВЭБ-мононуклеоз» в 2017–2019 гг. находилось 376 детей в возрасте от 1 года до 18 лет. В исследование включили пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью, отсутствием противовирусной, местной антисептической и элиминационной терапии на догоспитальном этапе. Критерии исключения: «негладкое» течение заболевания (тяжелая нейтропения, тромбоцитопения), дети первого года жизни, наличие тяжелой сопутствующей или обострение хронической патологии, отсутствие специфических маркеров при обследовании.

Диагноз «острый ВЭБ-мононуклеоз» устанавливали на основании клинических данных (острое начало, высокая длительная лихорадка, выраженная интоксикация, синдром острого тонзиллита и аденоидита, лимфаденопатия с преимущественным увеличением передне- и заднешейных лимфатических узлов, гепатоспленомегалия) и результатов комплексного лабораторного обследования. Этиологическую расшифровку осуществляли с применением метода иммуноферментного анализа (определение в крови IgM к VCA) с использованием стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); выявление ДНК ВЭБ в крови проводили методом ПЦР в режиме реального времени с применением тест-систем «Реал Бест ДНК ВЭБ» (Вектор-Бест, Россия) [4, 6, 7].

Всем детям назначали: клинический анализ крови, общий анализ мочи, посев слизи из носоглотки на флору, посев кала на патогенную микрофлору. Биохимическое исследование включало определение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, С-реактивного белка [8].

Критерии степени тяжести: выраженность синдрома интоксикации и лихорадки, местных проявлений (синдромов поражения носо- и ротоглотки), лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, гематологических изменений.

Все пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от возраста: I группа — 1–5 лет (n = 122), II группа — 5–10 лет (n = 134), III группа — 10–15 лет (n = 67), IV группа — от 15 до 18 лет (n = 53).

Наблюдаемые дети получали комплексную терапию с учетом тяжести заболевания, преморбидного фона и возраста.

В качестве этиотропных средств использовали препараты рекомбинантного интерферона — α2b [12, 13]. По показаниям проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная, десенсибилизирующая и симптоматическая терапия [11].

Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica. Различия в группах считались статистически значимыми при уровне критерия $p < 0,05$ [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от возраста пациенты, госпитализированные с острым ВЭБ-мононуклеозом (n = 376), распределены следующим образом: I группа — 32 %, II группа — 36 %, III группа — 18 %, IV группа — 14 %. Дети от 1 года до 10 лет составили 68 % всех госпитализированных.

Распределение пациентов по полу было следующим: в первых двух группах мальчики составили более 60 %,

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14433-41

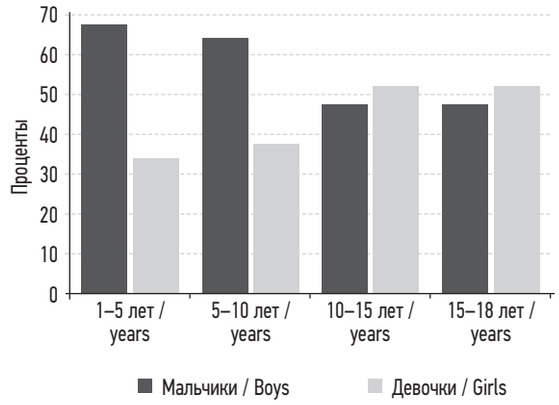


Рис. 1. Распределение госпитализированных детей с острым ВЭБ-мононуклеозом в зависимости от возраста и пола (*n* = 376)
Fig. 1. Distribution of hospitalized children with acute EBV mononucleosis depending on age and sex (*n* = 376)

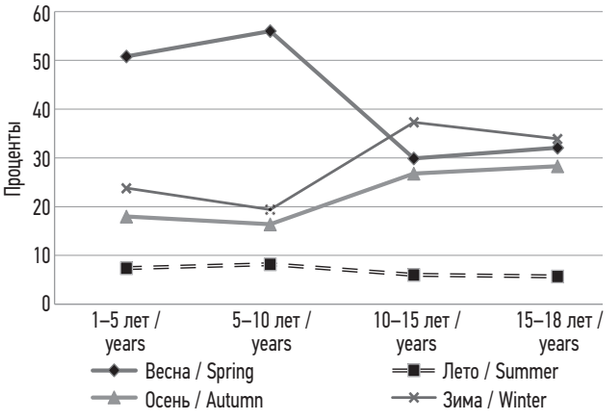


Рис. 2. Удельный вес госпитализированных детей с острым ВЭБ-мононуклеозом в различные сезоны года (*n* = 367)
Fig. 2. The proportion of hospitalized children with acute EBV mononucleosis in different seasons of the year (*n* = 367)

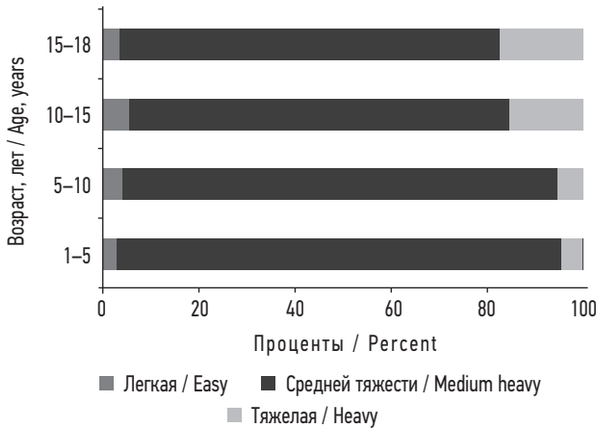


Рис. 3. Степень тяжести острого ВЭБ-мононуклеоза у госпитализированных пациентов различного возраста (*n* = 367)
Fig. 3. Severity of acute EBV mononucleosis in hospitalized patients of different ages (*n* = 367)

соответственно: I — 66,4 % (*n* = 81), II — 63,4 % (*n* = 85) по сравнению с девочками этих групп: I — 33,6 % (*n* = 41) и II — 36,6 % (*n* = 49); $p \leqslant 0{,}05$. В старших возрастных группах незначительно преобладали девочки (III — 52,2 %, *n* = 35, IV — 52,8 %, *n* = 28) по сравнению с мальчиками (III — 47,8 %, *n* = 32, IV — 47,2 %, *n* = 25); $p \leqslant 0{,}001$ (рис. 1).

В весенние месяцы чаще госпитализировались дети первых 10 лет жизни (I — 50,8 %, *n* = 62, II — 56,0 %, *n* = 75) в сравнении с другими возрастными группами (III — 29,9 %, *n* = 20, IV — 32,1 %, *n* = 17); $p \leqslant 0{,}05$. В зимний сезон года чаще поступали дети старших возрастных групп (III — 37,3 %, *n* = 25, IV — 33,9 %, *n* = 18) в сравнении с младшими детьми (I — 23,8 %, *n* = 29, II — 19,4 %, *n* = 26); $p \leqslant 0{,}05$. В осенний сезон среди госпитализированных преобладали пациенты старших возрастных групп (III — 26,8 %, *n* = 18, IV — 28,3 %, *n* = 15) по сравнению с младшими (I — 18,0 %, *n* = 22, II — 16,8 %, *n* = 22); $p \leqslant 0{,}05$. Снижение количества госпитализированных отмечалось в летний период года во всех возрастных группах: I — 7,4 % (*n* = 9), II — 8,2 % (*n* = 11), III — 6,0 % (*n* = 4), IV — 5,7 % (*n* = 3) (рис. 2).

Неблагоприятный преморбидный фон среди обследованных детей выявлен в 88,0 % (*n* = 323) случаев. В 36,8 % (*n* = 135) отмечался отягощенный аллергологический анамнез, в 40,5 % (*n* = 147) — ЛОР-патология, в 65,4 % (*n* = 240) — повторные эпизоды ОРВИ, достоверно чаще у детей от 1 года до 10 лет ($p \leqslant 0{,}05$).

По степени тяжести заболевания распределение пациентов было следующим: легкая степень тяжести острого ВЭБ-мононуклеоза среди поступивших в стационар детей регистрировалась в единичных случаях: I группа — 1,6 % (*n* = 2), II — 2,2 % (*n* = 3), III — 3,0 % (*n* = 2), IV группа — 1,9 % (*n* = 1). Эти пациенты госпитализировались в основном по эпидемиологическим показаниям. Средняя степень тяжести: в I группе — 94,3 % (*n* = 115), во II группе — 93,3 % (*n* = 125), в III группе — 80,6 % (*n* = 54) и в IV группе — 81,1 % (*n* = 43). Тяжелая степень заболевания чаще отмечалась у детей III группы (16,4 %, *n* = 11) и IV группы (17,0 %, *n* = 9) в сравнении с пациентами младших возрастных групп: I — 4,1 % (*n* = 5), II — 4,5 % (*n* = 6); $p \leqslant 0{,}5$ (рис. 3).

Анализ сроков поступления пациентов в стационар показал, что 25,0 % (*n* = 94) больных госпитализировались в первые 3 дня от начала заболевания, 41,5 % (*n* = 156) — в конце первой недели (4–7е сутки заболевания), 22,3 % (*n* = 84) — на второй неделе (8–14-е сутки), 11,2 % (*n* = 42) — на третьей неделе (15-е сутки и позже). На первой неделе от начала заболевания значительно чаще поступали пациенты I (76,2 %, *n* = 93) и II группы (74,6 %, *n* = 100), что, вероятно, связано с более выраженной начальной клинической симптоматикой заболевания. Пациенты старших групп поступали в стационар на второй неделе болезни и позже: III — 53,7 % (*n* = 36) и IV — 50,9 % (*n* = 27).

У наблюдаемых пациентов острый ВЭБ-мононуклеоз в большинстве случаев начинался остро — 69,7 % (*n* = 262), из них у пациентов I группы — 81,1 % (*n* = 99), II — 84,3 % (*n* = 113), III — 46,3 % (*n* = 31), IV — 35,8 % (*n* = 19); $p \leqslant 0{,}05$.

Подострое начало болезни с постепенно нарастающими синдромами лихорадки и интоксикации имело место в 30,3 % (114) случаев, чаще в старших возрастных группах (III — 53,7 %, *n* = 36, IV — 64,2 %, *n* = 34), в сравнении с младшими детьми (I — 18,9 %, *n* = 23, II — 15,7 %, *n* = 21); $p \leqslant 0{,}05$.

Клиническая картина заболевания была типичной у всех наблюдаемых детей и характеризовалась синдромами: интоксикации, лихорадки, острого тонзиллита и аденоидита, лимфаденопатии и гепатоспленомегалии.

Синдром интоксикации наблюдался с первого дня заболевания у всех пациентов и характеризовался слабостью, вялостью, головной болью, нарушением сна, снижением аппетита, в ряде случаев — тошнотой и рвотой.

Повышение температуры тела до фебрильных цифр отмечалось у 96,0 % (*n* = 361) пациентов. Во всех возрастных группах лихорадка характеризовалась фебрильными цифрами (38,0–39,0 °C): в I группе — 96,7 % (*n* = 118) продолжительностью 6,7 ± 0,7 сут; во II группе — 97,8 % (*n* = 131), до 6,9 ± 0,7 сут; в III группе — 94,0 % (*n* = 63), 10,7 ± 0,7 сут; в IV группе — 92,5 % (*n* = 49), до 10,8 ± 0,7 сут. В 4,0 % (*n* = 15) случаев температура тела оставалась нормальной.

Воспаление носоглоточной миндалины продолжительностью до 8,3 ± 0,7 сут у детей младших возрастных групп (I и II) проявлялось затруднением носового дыхания при отсутствии экссудативного компонента, шумным дыханием через рот, «храпящим дыханием во сне», одутловатостью лица и пастозностью век. Клинические проявления аденоидита в старших возрастных группах (III, IV) были менее выражены, длительностью до 6,2 ± 0,6 сут.

Синдром острого тонзиллита наблюдался у всех пациентов. Поражение ротоглотки сопровождалось яркой разлитой гиперемией слизистой оболочки, болями в горле. Налеты на нёбных миндалинах достоверно чаще встречались у детей младших возрастных групп (I — 79,5 %, *n* = 97, II — 79,1 %, *n* = 106), чем у старших детей (III — 58,2 %, *n* = 39, IV — 49,1 %, *n* = 26); $p \leqslant 0{,}05$.

Отсутствие налетов на нёбных миндалинах чаще отмечалось у детей старших возрастных групп (III — 41,8 %, *n* = 28, IV — 50,9 %, *n* = 27), чем у пациентов I (20,5 %, *n* = 25) и II групп (20,9 %, *n* = 28); $p \leqslant 0{,}05$. Клиника острого тонзиллита сохранялась более длительно у детей младших возрастных групп — 8,3 ± 0,7 сут против 6,2 ± 0,6 сут пациентов старших возрастов. Следует отметить, что проявления острого тонзиллита и аденоидита наблюдались с одинаковой частотой во всех возрастных группах.

Увеличение лимфатических узлов выявлено у всех детей и наблюдалось с первых дней заболевания, при этом лимфаденопатия носила генерализованный характер. Чаще фиксировали поражение подчелюстных, передне- и заднешейных лимфатических узлов, которые достигали 2–4 см в диаметре, иногда образуя «пакеты». Лимфоузлы при пальпации плотные, безболезненные, хорошо визуализировались. Длительность синдрома выраженной лимфаденопатии у пациентов I и II групп составила 9,1 ± 0,5 сут, у III и IV групп — 14,0 ± 0,6 сут. Нередко увеличение лимфатических узлов шейной группы опережало появление изменений в ротоглотке.

Вовлечение в патологический процесс одновременно печени и селезенки имело место у каждого второго пациента — 51,1 % (*n* = 192). Синдром гепатомегалии регистрировался у 69,4 % больных, спленомегалии — у 74,5 %. Гепатоспленомегалия достигала максимального развития к 6–7-му дню заболевания. В большинстве случаев гепатомегалия определялась у детей I (76,2 %, *n* = 93) и II групп (74,6 %, *n* = 100), в сравнении с детьми III (58,2 %, *n* = 39) и IV групп (54,7 %, *n* = 29); $p \leqslant 0{,}05$. Дети жаловались на боли в правом подреберье, также отмечалась чувствительность печени при пальпации. Синдром спленомегалии регистрировали у больных I (78,7 %, *n* = 96) и II групп (76,1 %, *n* = 102) чаще, чем в III (68,7 %, *n* = 46) и IV группах (67,9 %, *n* = 36); $p \leqslant 0{,}05$ (рис. 4).

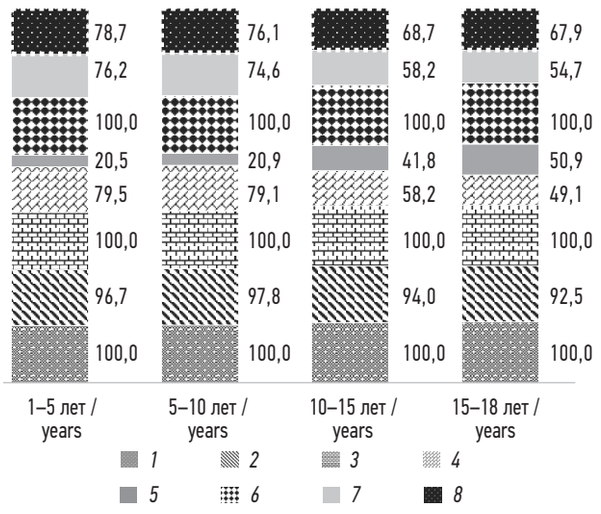


Рис. 4. Клинические симптомы (%) острого ВЭБ-мононуклеоза у госпитализированных детей в различных возрастных группах (*n* = 376). *1* — интоксикация; *2* — лихорадка; *3* — острый аденоидит; *4* — острый тонзиллит с налетами на нёбных миндалинах; *5* — острый тонзиллит без налетов на нёбных миндалинах; *6* — лимфаденопатия; *7* — гепатомегалия; *8* — спленомегалия

Fig. 4. Clinical symptoms (%) of acute EBV mononucleosis in hospitalized children in different age groups (*n* = 376). *1* — intoxication; *2* — fever; *3* — acute adenoiditis; *4* — acute tonsillitis with plaque on the palatine tonsils; *5* — acute tonsillitis without plaque on the palatine tonsils; *6* — lymphadenopathy; *7* — hepatomegaly; *8* — splenomegaly

Анализ гемограммы наблюдаемых пациентов показал лейкоцитоз у 84,8 % детей (n = 319), нормоцитоз — у 15,2 % (n = 57), лейкопения не выявлялась. Лимфоцитоз наблюдался в 57,4 % случаев (n = 216). Атипичные мононуклеары появлялись в крови в ранние сроки болезни и определялись в течении первых трех недель заболевания (n = 317), количество их колебалось от 10 до 51 %. Количественный анализ атипичных мононуклеаров показал, что у детей младших возрастных групп, особенностью острого ВЭБ-мононуклеоза является умеренная выраженность общей мононуклеарной реакции.

Синдром цитолиза отмечался у 67,8 % госпитализированных (n = 255). В старших возрастных группах наблюдалась более значительная гиперферментемия с повышением уровня трансаминаз выше 200 ЕД/л у пациентов III — 73,1 % (n = 49) и IV групп — 77,4 % (n = 41), в сравнении с младшими возрастными группами (от 40 до 100 ЕД/л): I — 62,3 % (n = 76), II — 66,4 % (n = 89); $p \leqslant 0{,}05$.

При изучении микробного пейзажа слизистой оболочки ротоглотки в 74,5 % случаев (n = 280) выявлена сопутствующая микрофлора. У детей младшего возраста (1–10 лет) преобладали патогенные стрептококки (21,5 %, n = 81) и золотистый стафилококк (12,5 %, n = 47); у детей старшего возраста от 10 до 18 лет: *Streptococcus pyogenes* (11,2 %, n = 42), дрожжевые грибы рода *Candida* (9,0 %, n = 34) и *Haemophilus influenza* (7,2 %, n = 27). Сочетанная флора (ассоциация двух и более микроорганизмов) регистрировалась чаще у пациентов первых 10 лет (9,0 %, n = 34) против больных старшего возраста (4,0 %, n = 15); $p \leqslant 0{,}05$. Высев патогенной микрофлоры с учетом чувствительности давал основание для назначения антибактериальной терапии [20].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По нашим данным, большинство пациентов госпитализировалось в зимне-весенний период с пиком регистрации в весенние месяцы. Неблагоприятный преморбидный фон отмечался в 88,0 % случаев.

Существенной разницы по полу не выявлено. Среди госпитализированных преобладали дети дошкольного и младшего школьного возраста, что, вероятно, связано с незрелостью иммунной системы (состоянием вторичного иммунодефицита, частые и повторные ОРВИ).

В большинстве случаев заболевание протекало в средней степени тяжести, тяжелая степень регистрировалась в 8,2 % преимущественно у детей старшего возраста, легкая — 2,2 %.

Острое начало заболевания отмечалось чаще у детей первых 10 лет жизни, которые госпитализировались уже на первой неделе болезни, на второй неделе и позже поступали дети в возрасте 10–18 лет.

Фебрильная лихорадка наблюдалась практически у всех пациентов. Синдром интоксикации отмечался во всех возрастных группах и характеризовался общей слабостью, вялостью, головной болью, нарушением сна, снижением аппетита. Синдром острого тонзиллита наблюдался у всех госпитализированных. Налеты на небных миндалинах достоверно чаще встречались у детей младших возрастных групп: I и II ($p \leqslant 0{,}05$). Клиника острого тонзиллита сохранялась более длительно у детей младших возрастных групп до 8,3 ± 0,7 сут. Явления аденоидита были более выражены у детей младшей возрастной группы.

Увеличение лимфатических узлов выявлено у всех детей и наблюдалось с первых дней заболевания, при этом лимфаденопатия носила генерализованный характер. Чаще фиксировали поражение подчелюстных, передне- и заднешейных лимфатических узлов. Нередко увеличение лимфатических узлов шейной группы опережало появление изменений в ротоглотке.

Вовлечение в патологический процесс одновременно печени и селезенки имело место у каждого второго пациента, достигая максимального развития к 6–7-му дню болезни. Синдром спленомегалии регистрировали чаще, чем гепатомегалии. Синдром цитолиза отмечался у каждого второго ребенка. В старших возрастных группах наблюдался более высокий уровень гиперферментемии и выраженная мононуклеарная реакция в гемограмме.

Микробный пейзаж слизистой оболочки ротоглотки характеризовался наличием различной микрофлоры: патогенные стрептококки, золотистый стафилококк, дрожжевые грибы рода *Candida*, *Haemophilus influenza*. Сочетанная флора (ассоциация двух и более микроорганизмов) чаще регистрировалась у пациентов первых десяти лет жизни, что давало основание для подключения антибактериальной терапии.

ВЫВОДЫ

1. У всех детей наблюдалась типичная клиническая картина острого ВЭБ-мононуклеоза с характерным синдромокомплексом: интоксикация, лихорадка, острый тонзиллит и аденоидит, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. Более чем у половины детей отмечался неблагоприятный преморбидный фон.

2. Большинство пациентов госпитализировалось в зимне-весенний период с пиком регистрации в весенние месяцы.

3. Среди госпитализированных детей преобладала средняя степень тяжести, тяжелая регистрировалась в 8,2 % — преимущественно в старшей возрастной группе.

4. В 4,0 % случаев температура тела оставалась нормальной. Синдром острого тонзиллита выявлен у всех больных. Явления аденоидита были более выражены у детей младшей возрастной группы. Лимфаденопатия имела генерализованный характер. Увеличение лимфатических узлов шейной группы нередко опережало появление изменений в ротоглотке. Синдром спленомегалии

регистрировался чаще, чем гепатомегалии. В старших возрастных группах наблюдался более высокий уровень гиперферментемии и выраженная мононуклеарная реакция в гемограмме.

5. Микробный пейзаж слизистой оболочки ротоглотки характеризовался наличием различной микрофлоры. Сочетанная флора (ассоциация двух и более микроорганизмов) чаще регистрировалась у пациентов первых 10 лет жизни, что давало основание для подключения антибактериальной терапии.

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

Authors' 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баннова С.Л. Возрастные клинико-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии на современном этапе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 22 с.

2. Белова В.М., Шестакова М.Д. Вирус Эпштейна – Барр при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Университетский терапевтический вестник. 2020. Т. 2, № 4. С. 53–65.

3. Бондаренко А.Л., Коробицын К.Г., Слобожанинова Ю.П. Клинический случай микст-инфекции вирусного гепатита Е и инфекционного мононуклеоза // Детские инфекции. 2019. Т. 18, № 4. С. 64–66. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-64-66

4. Бондаренко А.Л., Савиных М.В., Савиных Н.А., и др. Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейн – Барр вирусной этиологии // Журнал инфектология. 2018. Т. 10, № 1. С. 36–41. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41

5. Диагностика и лечение детских инфекций: справочник / под ред. В.Н. Тимченко, Е.Б. Павловой, И.Б. Михайлова, и др. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. 476 с.

6. Дохов М.А., Тихомирова А.А., Ваулин Г.Ф. Непараметрические критерии в программе «Statistica»: Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2019. 40 с.

7. Инфекционные болезни у детей: учебник для студентов медицинских вузов. 5-е изд., испр. и доп. / под ред. В.Н. Тимченко. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2023. 895 с.

8. Клиническая лабораторная диагностика: учебник / под ред. В.В. Долгова. Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2016. 668 с.

9. Мартынова Г.П., Иккес Л.А., Богвилене Я.Ф. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 4. С. 70–73. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-70-73

10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.

11. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Федорова А.В., Назарова А.Н. Клинико-лабораторные критерии тяжести и принципы терапии острого инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей // Педиатр. 2015. Т. 6, № 4. С. 147–153. DOI: 10.17816/PED64147-153

12. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Калинина Н.М., и др. Клиническая и иммунологическая эффективность рекомбинантного интерферона-альфа 2b при остром Эпштейна – Барр вирусном мононуклеозе у детей дошкольного возраста // Детские инфекции. 2016. Т. 15, № 3. С. 30–38. DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-3-30-38

13. Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Павлова Н.В., и др. ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста // Педиатр. 2018. Т. 9, № 6. С. 77–82. DOI: 10.17816/PED9677-82

14. Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. 527 с.

15. Хакизимана Ж.К. Сравнение эффективности иммуноцитохимии с классическими методами диагностики острого инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии у детей дошкольного возраста // Детская медицина Северо-Запада. 2020. Т. 8, № 1. С. 362.

16. Хакизимана Ж.К., Тимченко В.Н., Шакмаева М.А., и др. ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях // Детские инфекции. 2020. Т. 19, № 2. С. 23–28. DOI: 10.22627/2072-8107-19-2-23-28

17. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А., Аничков Н.М. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Санкт-Петербург: Сотис, 2002.

18. Kikuchi K., Inoue H., Miyazaki Y., et al. Epstein–Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity // Jpn Dent Sci Rev. 2017. Vol. 53, No. 3. P. 95–109. DOI: 10.1016/j.jdsr.2017.01.002

19. Mahmud I., Abdel-Mannan O.A., Wotton C.J., Goldacre M.J. Maternal and perinatal factors associated with hospitalized infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study // BMC Infect Dis. 2011. Vol. 11. ID 51. DOI: 10.1186/1471-2334-11-51

20. Goswami R., Shair K.H.Y., Gershburg E. Molecular diversity of IgG responses to Epstein–Barr virus proteins in asymptomatic Epstein–Barr virus carriers // J Gen Virol. 2017. Vol. 98, No. 9. P. 2343–2350. DOI: 10.1099/jgv.0.000891

REFERENCES

1. Bannova SL. *Vozrastnye kliniko-immunologicheskie aspekty infektsionnogo mononukleoza Ehpshteina–Barr virusnoi ehtiologii na sovremennom ehtape* [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 2010. 22 p. (In Russ.)

2. Belova VM, Shestakova MD. Virus Epstein–Barr at a gastrointestinal diseases. *University therapeutic journal*. 2020;2(4):53–65. (In Russ.)

3. Bondarenko AL, Korobicyn KG, Slobozhaninova YuP. Clinical case of mixed infection of Viral hepatitis E and Infectious mononucleosis. *Children infections*. 2019;18(4):64–66. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-64-66

4. Bondarenko AL, Savinykh MV, Savinykh NA, et al. Age differences of the Epshtein–Barr virus infectious mononucleosis. *Journal Infectology*. 2018;10(1):36–41. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-36-41

5. Timchenko VN, Pavlova EB, Mikhailov IB, et al. editors. *Diagnostika i lechenie detskikh infektsii: spravochnik*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2020. 476 p. (In Russ.)

6. Dokhov MA, Tikhomirova AA, Vaulin GF. *Neparametricheskie kriterii v programme "Statistica": Uchebno-metodicheskoe posobie*. Saint Petersburg: SPbGPMU, 2019. 40 p. (In Russ.)

7. Timchenko VN, editor. *Infektsionnye bolezni u detei: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. 5st edition*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2023. 895 p. (In Russ.)

8. Dolgov VV, editor. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: uchebnik*. Moscow: FGBOU DPO RMANPO, 2016. 668 p. (In Russ.)

9. Martynova GP, Ikkes LA, Bogvilene YA. Clinical features of infectious mononucleosis in children, depending on the etiological factor. *Pacific Medical Journal*. 2019;(4):70–73. (In Russ.) DOI: 10.34215/1609-1175-2019-70-73

10. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka. *O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2021 godu: Gosudarstvennyi doklad*. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelei i blagopoluchiya cheloveka, 2022. 340 p. (In Russ.)

11. Timchenko VN, Bannova SL, Fedorova AV, Nazarova AN. Clinical and laboratory criteria of gravity and the principles of treatment of acute infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus etiology of the children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(4):147–153. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED64147-153

12. Timchenko VN, Bannova SL, Kalinina NM, et al. Clinical and immunological efficacy of the recombinant interferon alfa-2b of acute epstein-barr viral mononucleosis in preschool children. *Children infections*. 2016;15(3):30–38. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-3-30-38

13. Timchenko VN, Bannova SL, Pavlova NV, et al. VEB-mononucleosis in children at the hospital stage in modern conditions. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):77–82. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED9677-82

14. Timchenko VN, Khmilevskaya SA. *Bolezni tsivilizatsii (kor', VEB-mononukleoz) v praktike pediatra: rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017. 527 p. (In Russ.)

15. Hakizimana JK. Sravnenie ehffektivnosti immunotsitokhimii s klassicheskimi metodami diagnostiki ostrogo infektsionnogo mononukleoza VEB-ehtiologii u detei doshkol'nogo vozrasta. *Children's medicine of the North-West*. 2020;8(1):362. (In Russ.)

16. Hakizimana JK, Timchenko VN, Shakmaeva MA, et al. EBV mononucleosis in children in modern conditions. *Children infections*. 2020;19(2):23–28. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-19-2-23-28

17. Tsinzerling AV, Tsinzerling VA, Anichkov NM. *Sovremennye infektsii: patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza*. Saint Petersburg: Sotis, 2002. (In Russ.)

18. Kikuchi K, Inoue H, Miyazaki Y, et al. Epstein–Barr virus (EBV)-associated epithelial and non-epithelial lesions of the oral cavity. *Jpn Dent Sci Rev*. 2017;53(3):95–109. DOI: 10.1016/j.jdsr.2017.01.002

19. Mahmud I, Abdel-Mannan OA, Wotton CJ, Goldacre MJ. Maternal and perinatal factors associated with hospitalized infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:51. DOI: 10.1186/1471-2334-11-51

20. Goswami R, Shair KHY, Gershburg E. Molecular diversity of IgG responses to Epstein–Barr virus proteins in asymptomatic Epstein–Barr virus carriers. *J Gen Virol*. 2017;98(9):2343–2350. DOI: 10.1099/jgv.0.000891

ОБ АВТОРАХ

Анна Владимировна Федорова, ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0003-2870-4344; eLibrary SPIN: 1198-4914; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

***Вера Федотовна Суховецкая,** канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; адрес: Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-1566-7137; eLibrary SPIN: 3633-2952; e-mail: verafedotovna@mail.ru

AUTHORS' INFO

Anna V. Fedorova, Assistant Lecture, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0003-2870-4344; eLibrary SPIN: 1198-4914; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

***Vera F. Sukhovetskaya,** MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-1566-7137; eLibrary SPIN: 3633-2952; e-mail: verafedotovna@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Владимир Николаевич Тимченко, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии; e-mail: avas7@mail.ru

Татьяна Анатольевна Каплина, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: k.kta@yandex.ru

Светлана Леонидовна Баннова, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: deva0509@mail.ru

Елена Владимировна Баракина, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0002-2128-6883; eLibrary SPIN: 9313-2879; e-mail: elenabarakina@mail.ru

Татьяна Маратовна Чернова, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0003-4845-3757; eLibrary SPIN: 3146-3629; e-mail: t-chernova@mail.ru

Мария Дмитриевна Субботина, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0001-8748-7146; eLibrary SPIN: 1458-6062; e-mail: m.03@bk.ru

Наталья Валерьевна Павлова, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0002-0661-6477; eLibrary SPIN: 4174-5062; e-mail: pnv2403@yandex.ru

Анна Николаевна Назарова, ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0002-4678-4328; eLibrary SPIN: 3375-2127; e-mail: anyta19@bk.ru

Оксана Владимировна Булина, канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО; ORCID: 0000-0002-2997-7777; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Елена Борисовна Павлова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармакоэкономики; ORCID: 0000-0002-7596-1004; eLibrary SPIN: 8900-3143; e-mail: infarm@bk.ru

AUTHORS' INFO

Vladimir N. Timchenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Andrey G. Vasilyev, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology; e-mail: avas7@mail.ru

Tatyana A. Kaplina, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: k.kta@yandex.ru

Svetlana L. Bannova, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: deva0509@mail.ru

Elena V. Barakina, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0002-2128-6883; eLibrary SPIN: 9313-2879; e-mail: elenabarakina@mail.ru

Tatyana M. Chernova, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0003-4845-3757; eLibrary SPIN: 3146-3629; e-mail: t-chernova@mail.ru

Maria D. Subbotina, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0001-8748-7146; eLibrary SPIN: 1458-6062; e-mail: m.03@bk.ru

Natalia V. Pavlova, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0002-0661-6477; eLibrary SPIN: 4174-5062; e-mail: pnv2403@yandex.ru

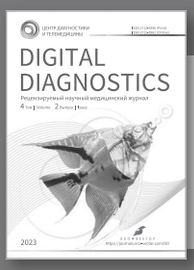
Anna N. Nazarova, Assistant Lecturer, Professor M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children; ORCID: 0000-0002-4678-4328; eLibrary SPIN: 3375-2127; e-mail: anyta19@bk.ru

Oksana V. Bulina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Rehabilitology Faculty of Retraining and Additional Professional Education; ORCID: 0000-0002-2997-7777; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Elena B. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology, pharmacoeconomics; ORCID: 0000-0002-7596-1004; eLibrary SPIN: 8900-3143; e-mail: infarm@bk.ru

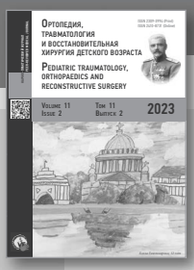
ЭКО • ВЕКТОР

Портал научных журналов



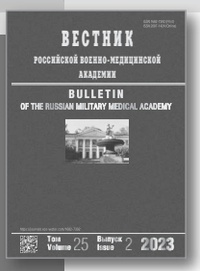
Портал создан для размещения научных журналов в сети Интернет и как система электронного документооборота для редакций на профессиональной многоязычной редакционно-издательской платформе EVESYST

https://journals.eco-vector.com



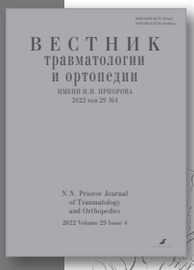


- Редакционно-издательская система дает пользователю неограниченные возможности модификации внешнего вида и функционала сайта научного журнала.
- Гибкая система электронного документооборота, настраиваемая под особенности каждого журнала/издателя.
- Система приема статей от авторов онлайн, совмещенная с системой электронного документооборота редакции.
- Поддержка различных вариантов распространения журнала: открытый доступ, отсроченный открытый доступ и подписной режим с модулем управления подпиской, гибридный доступ.
- Система рекомендована Google Scholar для наилучшей индексации публикуемого контента.
- Система поддерживается и разрабатывается международным сообществом, включая крупные вузы, IT-корпорации, исследовательские институты и библиотеки.
- Система многоязычна и позволяет публиковать контент на 30 языках.



Наши инновации платформы

- Все сервисы от Crossref: DOI, Cited-By, CrossMark, FundRef, CrossCheck (SimilarityCheck).
- Публикация статей в режиме Online First.
- Проверка оригинальности рукописей через Антиплагиат и iThenticate.
- Публикация полных текстов статей в PDF, HTML, XML JATS.
- Интеграция с базами данных: НЭБ/eLibrary.ru, EBSCO, DOAJ, SCOPUS, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, PubMed и PubMed Central, CNKI, DataCite, mEDRA, ResearchBib.
- Альтметрики и постатейная статистика от Dimensions, PlumX, Crossref Cited-By, Altmetrics.
- Модули онлайн-оплаты редакционных услуг и подписки на контент.





DOI: https://doi.org/10.17816/PED14443-50
Научная статья

Рубцовые осложнения хирургического лечения респираторного папилломатоза в клинике Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета в период с 2019 по 2021 г.

В.В. Дмитренко, П.В. Павлов, В.А. Верезго, М.Л. Захарова, Д.В. Бреусенко, Ю.А. Курьянова, О.Е. Кукушкина, О.К. Горкина

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Респираторный папилломатоз требует комбинированного лечения — адъювантной терапии и хирургического лечения. После хирургического лечения нередко возникают рубцовые осложнения.

Цель — определить частоту рубцовых осложнений хирургического лечения респираторного папилломатоза у детей.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 49 детей, получавших хирургическое лечение в клинике Санкт-Петербургского государственный педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) за 3 года (с 2019 по 2021 г.). Полученные данные сравнили с данными метаанализа, проведенного в 2022 г.

Результаты. В отоларингологическом отделении СПбГПМУ с 2019 по 2021 г. хирургическое лечение получали 49 детей в возрасте от 1 года до 17 лет — 25 мальчиков и 24 девочки. Первичный папилломатоз был выявлен у 9 пациентов. Первое хирургическое вмешательство было в возрасте 2 лет у 12 детей (24,5 %). Использовалось комбинированное лечение: эндоларингеальное удаление папиллом гортани микрохирургическими инструментами и введение интерферона альфа-2b в послеоперационном периоде. Из 49 пациентов выявлены рубцовые изменения у 16 (32,6 %). Однако 29 пациентов оперировались только в клинике СПбГПМУ — рубцовые осложнения у них составили 20,6 %, 20 пациентов обратились в клинику СПбГПМУ после лечения в других учреждениях — процент рубцовых осложнений у них составил 50 %. Из всех 49 обследованных детей рубцовые изменения встречались в голосовом отделе у 10 детей (62,5 %), в преддверии гортани — у 2 детей (12,5 %), в обоих отделах — у 4 детей (25 %). В подголосовом отделе гортани рубцовых изменений не выявлено. Количество операций в год у каждого ребенка составляло от 1 до 7, а за 3 года (с 2019 по 2021 г.) доходило до 20.

Заключение. Рубцовые осложнения после хирургического лечения респираторного папилломатоза встречаются достаточно часто. Выявлено, что первое хирургическое лечение чаще приходится на первые 3 года жизни. Выбор хирургической техники влияет на частоту рубцовых осложнений, однако избежать их крайне сложно, пока существует необходимость хирургического лечения.

Ключевые слова: респираторный папилломатоз; сравнительный анализ; вирусы папилломы человека; ВПЧ; рубцовые осложнения; хирургическое лечение.

Как цитировать:
Дмитренко В.В., Павлов П.В., Верезго В.А., Захарова М.Л., Бреусенко Д.В., Курьянова Ю.А., Кукушкина О.Е., Горкина О.К. Рубцовые осложнения хирургического лечения респираторного папилломатоза в клинике Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета в период с 2019 по 2021 г. // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 43–50. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14443-50

Рукопись получена: 15.06.2023 **Рукопись одобрена:** 21.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14443-50
Research Article

Cicatricial complications of respiratory papillomatosis surgical treatment at the department of Saint Petersburg State Pediatric Medical University clinical hospital in 2019–2021

Valery V. Dmitrenko, Pavel V. Pavlov, Vyacheslav A. Verezgov, Maria L. Zakharova, Dmitry V. Breusenko, Yulia A. Kuryanova, Olga E. Kukushkina, Oksana K. Gorkina
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Respiratory papillomatosis requires combined treatment, adjuvant therapy and surgical treatment. Scarring complications often occur after surgical treatment.

AIM: To determine the frequency of cicatricial complications of surgical treatment of respiratory papillomatosis in children.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analysis of the medical histories of 49 children who received surgical treatment at the clinic of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University for 3 years (from 2019 to 2021) was carried out. The data obtained were compared with the data of a meta-analysis conducted in 2022.

RESULTS: In the otolaryngological department of Saint Petersburg State Medical University from 2019 to 2021, 49 children aged 1 to 17 years — 25 boys and 24 girls — received surgical treatment. Primary papillomatosis was detected in 9 patients. The first surgical intervention was at the age of 2 years in 12 children (24.5%). Combined treatment was used: endolaryngeal removal of laryngeal papillomas with microsurgical instruments and administration of interferon alpha-2b in the postoperative period. Of the 49 patients, scarring was detected in 16 (32.6%). However, 29 patients were operated only at the Saint Petersburg State Medical University clinic — the percentage of cicatricial complications among them was 20.6%. 20 patients turned to the Saint Petersburg State Medical University clinic after treatment in other institutions — the percentage of cicatricial complications among them was 50%. Of all 49 children examined, scarring occurred in the vocal region in 10 children (62.5%), in the larynx — in 2 children (12.5%), in both departments in 4 children (25%). Scarring changes were not detected in the sub-vocal part of the larynx. The number of operations per year for each child ranged from 1 to 7, and for 3 years (from 2019 to 2021), the number of operations reached 20.

CONCLUSIONS: Scarring complications after surgical treatment of respiratory papillomatosis are quite common. It was revealed that the first surgical treatment is more often in the first 3 years of life. The choice of surgical technique affects the frequency of cicatricial complications, however, it is extremely difficult to avoid cicatricial complications as long as there is a need for surgical treatment.

Keywords: respiratory papillomatosis; comparative analysis; human papilloma viruses; HPV; scar complications; surgical treatment.

To cite this article:
Dmitrenko VV, Pavlov PV, Verezgov VA, Zakharova ML, Breusenko DV, Kuryanova YuA, Kukushkina OE, Gorkina OK. Cicatricial complications of respiratory papillomatosis surgical treatment at the department of Saint Petersburg State Pediatric Medical University clinical hospital in 2019–2021. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):43–50. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14443-50

Received: 05.06.2023 **Accepted:** 21.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Респираторный папилломатоз — доброкачественная фиброэпителиальная опухоль, ассоциированная с вирусом папилломы человека, поражающая слизистую оболочку дыхательных путей и склонная к рецидивированию после удаления [6].

В России достоверных данных о заболеваемости респираторным папилломатозом нет [6]. Частота встречаемости за рубежом варьирует от 1 до 4 на 100 000. Распространенность папилломатоза гортани в Западном мире оценивается от 4 до 7 случаев на 1 млн человек [9, 10]. Кроме того, частота рецидивирующего респираторного папилломатоза оценивается примерно в 2 на 100 000 у взрослых и 4 на 100 000 у детей [16]. Заболевание можно разделить на взрослые и ювенильные формы. Дебют заболевания обычно в подростковом возрасте (50 %) при ювенильной форме, но может быть уже на первом году жизни. Дебют во взрослой форме имеет тенденцию к пику в 30–40 лет [19].

Основное влияние на развитие респираторного папилломатоза оказывают 6 и 11 подтипов вирусов папилломы человека (ВПЧ), на их долю приходится около 90 % всех случаев [23, 27, 30, 33]. Подтипы ВПЧ 16, 18, 31, 33 так же связаны с респираторным папилломатозом. Подтип 11 обладает более агрессивным течением, по сравнению с шестым, за счет частых рецидивов заболевания [22]. Подтипы 16 и 18 связаны с высоким потенциалом злокачественной трансформации, особенно в плоскоклеточный рак, который встречается примерно в 1 % случаев [18].

Респираторный папилломатоз обычно считается ювенильным, так как он приобретается при рождении — при передаче от матери к ребенку, в то время как начало респираторного папилломатоза у взрослых пациентов возникает при передаче ВПЧ половым путем [34].

Клиническая картина отличается в зависимости от анатомического расположения папиллом и дебюта заболевания. Общие клинические проявления: прогрессирующая осиплость вплоть до афонии, стридор, кашель, одышка. В связи с неспецифическими симптомами дебют папилломатоза может маскироваться под острый ларингит, бронхит, бронхиальную астму, инфекцию верхних дыхательных путей [2, 11, 32].

Диагноз устанавливается по результатам фиброларингоскопии, рентгенографии шеи в боковой проекции, прямой ларингоскопии со взятием биопсии. При подозрении на поражение нижних дыхательных путей проводится рентгенография и/или компьютерная томография органов грудной клетки [31].

Лечение респираторного папилломатоза является комбинированным — хирургическое и адьювантная терапия. Хирургическое лечение нацелено на полное удаление папиллом гортани с минимальным повреждением здоровых тканей, с целью минимизации рисков рубцевания [25]. Для хирургического лечения используются как «холодные» инструменты, так и CO_2-лазер [5, 8, 12], ИАГ-гольмиевый лазер [1, 5], радиочастотная «холодная» абляция [5, 7].

После хирургического лечения применяется адьювантная терапия для увеличения межрецидивного периода. Существует множество вариантов адьюватной терапии, таких как α-интерферон [5, 12, 15], рибавирин [15, 20], ацикловир [5, 24], цидофовир [5, 35], фотодинамическая терапия [4, 5, 24], индол-3-карбинол [5], целекоксиб [35]. Однако у каждого препарата есть свои побочные действия, и универсального метода противорецидивной терапии пока не разработано [4, 5, 7, 35].

Рубцовые осложнения после хирургического лечения

После хирургического лечения респираторного папилломатоза в отдаленном периоде случаются осложнения в виде рубцовых стенозов. Это связано с большим количеством операций [29]. Рубцовые осложнения могут возникать в вестибулярном отделе, голосовом и подголосовом отделе гортани в зависимости от распространенности папиллом. Метаанализы данных исследований частоты встречаемости рубцовых осложнений производили в зависимости от выбора хирургической тактики [3, 16, 17, 29]. Эти данные разнятся. Так, по данным метаанализа [26], частота осложнений при использовании CO_2-лазера, KTP-лазера и микродебридера у детей и взрослых составляла от 0 до 44,9 %: при использовании CO_2-лазера — от 0 до 40 %, в среднем 16,8 %; при использовании KTP-лазера — от 0 до 18,75 %, в среднем 6,9 %; при использовании микродебридера — от 0 до 44,9 %, в среднем 7,4 %.

По данным одних авторов, после применения CO_2-лазера частота осложнений составляет 38,1 0 %, при использовании микродебридера — 44,9 % [21, 26]. При использовании CO_2-лазера другие авторы сообщают о 15,91 % осложнений [26, 28], 34,8 % осложнений [14, 26], 40 % осложнений [13, 26].

Данные также очень разнятся в связи с неизвестными переменными, такими как: количество перенесенных операций, место локализации папиллом, возраст дебюта заболевания и частота оперативных вмешательств.

В одном ретроспективном анализе сообщают, что у детей, перенесших более 10 операций, наблюдается более высокая частота рубцовых осложнений [26, 29]. Другой автор в своей работе утверждает, что в результате использования CO_2-лазера встречается 31,25 % осложнений, а при использовании микродебридера — 0 %, и что частота осложнений зависит от используемой хирургической техники, а не количества операций [17, 26].

Цель — определить частоту рубцовых осложнений хирургического лечения респираторного папилломатоза на основе анализа 49 историй болезни детей, получавших хирургическое лечение в клинике Санкт-Петербургского государственный педиатрического медицинского

университета (СПбГПМУ) с диагнозом «рецидивирующий респираторный папилломатоз» с 2019 по 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 49 детей, получавших хирургическое лечение в клинике СПбГПМУ в период с 2019 по 2021 г. Операции проводили в условиях комбинированного наркоза, с установкой ларингоскопаи визуализацией при помощи операционного микроскопа. Для удаления папиллом использовали микроларингеальные инструменты, также применяли микродебридер с ларингеальным наконечником. Весь удаленный материал во всех случаях направляли на гистологическое исследование. В послеоперационном периоде пациенты получали интерферон альфа-2b в соответствующей весу дозировке. Полученные результаты сравнили с данными проведенного метаанализа [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2019 по 2021 г. в отоларингологическом отделении ФБОУ ВО СПбГПМУ было прооперировано 49 детей с диагнозом рецидивирующий папилломатоз гортани. Возраст от 1 года до 17 лет, средний возраст 8,5 лет.

Из 49 детей, поступивших на отделение, 9 были с первичным папилломатозом гортани, 40 детей — с установленным ранее диагнозом «рецидивирующий папилломатоз гортани». Некоторые из них получали хирургическое лечение в других стационарах России или за рубежом, среди последних — 5 человек с наложенной ранее трахеостомой, из которых 2 были нами деканюлированы.

Всего с 2019 по 2021 г. выполнено 165 операций по эндоларингеальному удалению папиллом гортани (в ряде случаев за одну госпитализацию пациент был прооперирован дважды, в связи с большим объемом поражения, с целью снижения рисков рубцовых послеоперационных осложнений).

Первая госпитализация на отделение и первое оперативное лечение приходилось на возраст до 3 лет включительно в 55,1 % случаев, наиболее часто в возрасте 2 лет (24,5 %) (рис. 1).

Оперативное вмешательство проводилось под назофарингеальным наркозом при самостоятельном дыхании, в большинстве случаев для удаления папиллом мы использовали «холодные» микроинструменты, гортанную насадку микродебридера. Случаев развития послеоперационного стеноза гортани, требующего наложения трахеостомы, у пациентов, получавших хирургическое лечение в клинике СПбГПМУ, не было. С целью увеличения сроков между рецидивами заболевания в послеоперационном периоде пациенты получали интерферон альфа-2b. Частота операций за 1 год на одного ребенка составляла от 1 до 7. В период с 2019 по 2021 г. количество операций у одного ребенка составляло от 1 (39 %) до 20 (2 %) (рис. 2). Однако наш период наблюдения совпал с пандемией коронавирусной инфекции, в связи с чем многие пациенты затягивали лечение или обращались в другие стационары.

В клинике СПбГПМУ из 49 детей рубцовые изменения были выявлены у 16, что составляет 32,6 %. У 10 детей в патологический процесс был вовлечен только голосовой отдел гортани, у 2 детей — преддверие гортани, у 4 детей — несколько отделов (рис. 3). Рубцовых изменений в подголосовом отделе выявлено не было. У 29 детей из 49, которые оперировались только в клинике СПбГПМУ, процент рубцовых осложнений составил 20,6 %, у 20 больных, обратившихся в клинику отоларингологии СПбГПМУ после лечения в других учреждениях, процент рубцовых осложнений, составил 50 % (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для лечения пациентов с респираторным папилломатозом нет специфической терапии, для улучшения качества жизни используется хирургическое лечение и противорецидивная терапия. Частота операций, вероятно, влияет на появление рубцовых изменений в гортани. Чем больше операций, тем выше вероятность рубцовых осложнений, хотя с данным утверждением согласны не все авторы. Выбор хирургической техники влияет на появления рубца. Среди пациентов, обратившихся в клинику

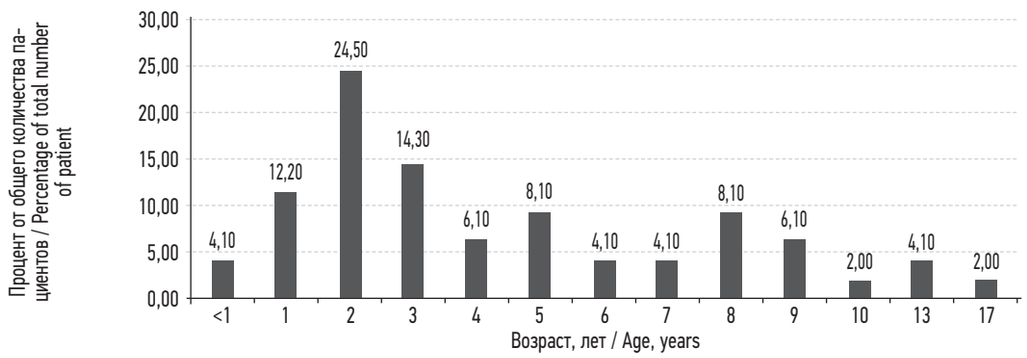


Рис. 1. Первое хирургическое лечение по поводу респираторного папилломатоза у детей
Fig. 1. The first surgical treatment for respiratory papillomatosis in children

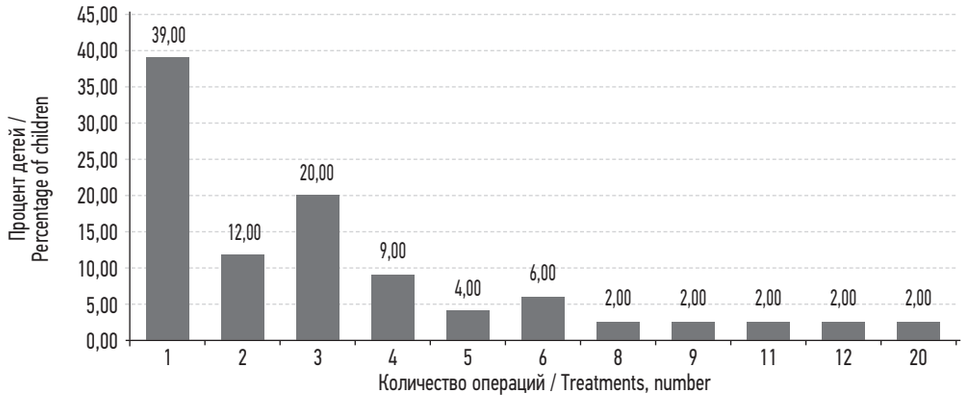


Рис. 2. Количество операций по поводу респираторного папилломатоза, которые потребовались одному пациенту за 3 года
Fig. 2. The number of surgeries for respiratory papillomatosis that one patient required in 3 years

Таблица. Сравнение количества рубцовых осложнений у детей, оперированных только в клинике СПбГПМУ, и детей, обратившихся в клинику СПбГПМУ после других учреждений, в зависимости от применяемых хирургических инструментов

Table. Comparison of the number of cicatricial complications in children operated only in the clinic of St. Petersburg State Medical University and children who applied to the clinic of St. Petersburg State Medical University after other institutions, depending on surgical instruments

Вариант хирургического лечения / Surgical tools	Группа 1 (оперировались только в клинике СПбГПМУ) / Group 1 (operated only in the clinic of Saint Petersburg State Medical University)		Группа 2 (оперировались в клинике СПбГПМУ после других учреждений) / Group 1 (operated in the clinic of Saint Petersburg State Medical University after other institutions)	
	количество пациентов / number of patients	возник рубец / a scar appeared	количество пациентов / number of patients	возник рубец / a scar appeared
Микрощипцы / Micro-forceps	24	3	13	5
Микродебридер / Microdebrider	1	–	–	–
Лазер / Laser	–	–	–	–
Лазер + микрощипцы / Laser + Micro-forceps	1	1	5	4
Микрощипцы, шейвер / Micro-forceps, shaver	1	–	–	–
Микродебридер + щипцы / Microdebrider + Micro-forceps	–	–	2	1
Шейвер, микрощипцы, лазер / Shaver, Micro-forceps, laser	2	2	–	–
Всего / In total	29	6 (20,6 %)	20	10 (50 %)

СПбГПМУ, оперированных с использованием лазера, частота рубцовых осложнений выше, чем при использовании «холодных» инструментов, по данным других авторов при использовании лазера частота рубцовых осложнений доходит до 38,5 %. Стоит отметить, что в зависимости от вида лазера, частота рубцовых осложнений разнится. Однако для полного понимания необходим анализ данных большего количества пациентов и учет других факторов, таких как локализация, распространенность процесса, наличие интубаций в анамнезе, наличие трахеостомы, частота рецидивов.

Рубцовые осложнения после хирургического лечения респираторного папилломатоза встречаются достаточно часто. Выявлено, что первое хирургическое лечение чаще приходится на первые 3 года жизни. Выбор хирургической техники влияет на частоту рубцовых осложнений, однако избежать рубцовых осложнений крайне сложно, пока существует необходимость хирургического лечения.

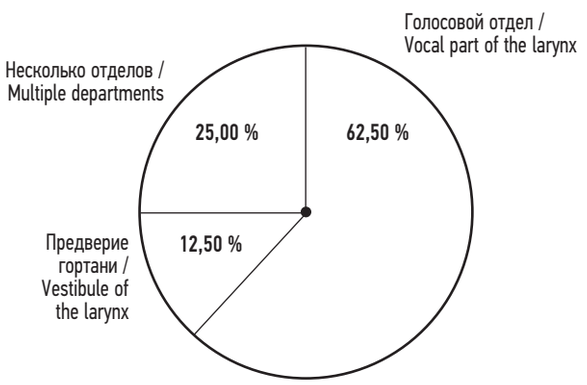


Рис. 3. Соотношение рубцовых осложнений в гортани по локализации после хирургического лечения респираторного папилломатоза
Fig. 3. The ratio of scar complications in the larynx by localization after surgical treatment of respiratory papillomatosis

ВЫВОДЫ

1. Из 49 детей, пролеченных в отоларингологическом отделении СПбГПМУ, рубцовые осложнения выявлены у 16 (32,6 %).

2. Из 29 детей, получавших лечение только в клинике СПбГПМУ, рубцовые осложнения выявлены у 6 (20,6 %). Из 20 детей, обратившихся в клинику СПбГПМУ после других учреждений, рубцовые осложнения выявлены у 10 (50 %). Полученные результаты сопоставимы с данными зарубежной литературы (0–44,9 %)

3. При использовании только «холодных» инструментов из 24 детей рубцовые осложнения были выявлены у 3 (12,5 %).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный 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.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашуров З.М., Зенгер В.Г. Респираторный папилломатоз у детей. Москва: Медиа-сфера, 2004. 208 с.

2. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. Санкт-Петербург: Фолиант, 2009. 1008 с.

3. Колотилов Л.В., Павлов В.Е. Особенности респираторной поддержки во время анестезии эндоларингеальных вмешательств // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 65–70. DOI: 10.17816/PED416570

4. Кучерова Л.Р. Клинико-иммунологическое обоснование местного применения рекомбинантного интерферона-альфа2 в терапии рецидивирующего респираторного папилломатоза: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2011.

5. Свистушкин В.М., Волкова К.Б. Современное состояние проблемы респираторного папилломатоза гортани // РМЖ. 2015. № 23. С. 1377–1380.

6. Солдатский Ю. Рецидивирующий респираторный папилломатоз // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6, № 1. С. 69–74.

7. Солдатский Ю.Л., Киселев В.И., Онуфриева Е.К., и др. Анализ эффективности противорецидивной терапии ювенильного респираторного папилломатоза при помощи индинола // Вестник оториноларингологии. 2006. № 1. С. 46–48.

8. Bishai D., Haskins K., Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000. Vol. 126, No. 8. P. 935–939. DOI: 10.1001/archotol.126.8.935

9. Bomholt A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region // Acta Otolaryngol. 1988. Vol. 105, No. 3–4. P. 367–371. DOI: 10.3109/00016488809097020

10. Bomholt A. Laryngeal papillomas with adult onset. An epidemiological study from the Copenhagen region // Acta Otolaryngol. 1988. Vol. 106, No. 1–2. P. 140–144. DOI: 10.3109/00016488809107381

11. Campisi P. Recurrent respiratory papillomatosis. Springer Cham, 2007. 196 p. DOI: 10.1007/978-3-319-63823-2

12. Carvalho C.M., Huot L., Charlois A.L., et al. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients // Acta Otolaryngol. 2009. Vol. 129, No. 4. P. 462–470. DOI: 10.1080/00016480902737986

13. Cui S., Han D., Chen X., et al. Clinical study of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis // Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 2001. Vol. 36, No. 6. P. 458–462.

14. Dedo H.H., Yu K.C.Yu. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas // Laryngoscope. 2001. Vol. 111, No. 9. P. 1639–1644. DOI: 10.1097/00005537-200109000-00028

15. Derkay C.S., Volsky P.G., Rosen C.A., et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope. 2013. Vol. 123, No. 3. P. 705–712. DOI: 10.1002/lary.23673

16. Derkay C.S. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995. Vol. 121, No. 12. P. 1386–1391. DOI: 10.1001/archotol.1995.01890120044008

17. El-Bitar M.A., Zalzal G.H. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to the carbon dioxide laser // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002. Vol. 128, No. 4. P. 425–428. DOI: 10.1001/archotol.128.4.425

18. Fortes H.R., von Ranke F.M., Escuissato D.L., et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review // Respir Med. 2017. Vol. 126. P. 116–121. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.030

19. Goon P., Sonnex C., Jani P., et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008. Vol. 265, No. 2. P. 147–151. DOI: 10.1007/s00405-007-0546-z

20. Hester R.P., Derkay C.S., Burke B.L., Lawson M.L. Reliability of a staging assessment system for recurrent respiratory papillomatosis // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003. Vol. 67, No. 5. P. 505–509. DOI: 10.1016/s0165-5876(03)00007-7

21. Hock K., Kennedy A., Howell R., et al. Surgery and adjuvant therapy improve Derkay scores in adult and pediatric respiratory papillomatosis // Laryngoscope. 2022. Vol. 132, No. 12. P. 2420–2426. DOI: 10.1002/lary.30042

22. Katsenos S., Becker H.D. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review // Case Rep Oncol. 2011. Vol. 4, No. 1. P. 162–171. DOI: 10.1159/000327094

23. Komloš K.F., Kocjan B.J., Košorok P., et al. Tumor-specific and gender-specific pre-vaccination distribution of human papillomavirus types 6 and 11 in anogenital warts and laryngeal papillomas: a study on 574 tissue specimens // J Med Virol. 2012. Vol. 84, No. 8. P. 1233–1241. DOI: 10.1002/jmv.23318
24. Larson D.A., Derkay C.S. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis // APMIS. J Pathol Microbiol Immunol. 2010. Vol. 118, No. 6–7. P. 450–454. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02619.x
25. Lawlor C., Balakrishnan K., Bottero S., et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020. Vol. 128. ID 109697. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109697
26. Liu S., Wang J., Shao J. Safety of different surgical modalities for recurrent respiratory papillomatosis resection: A systematic review and meta-analysis // Clin Otolaryngol. 2023. Vol. 48, No. 3. P. 403–413. DOI: 10.1111/coa.14023
27. Novakovic D., Cheng A.T.L., Zurynski Y., et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program // J Infect Dis. 2018. Vol. 217, No. 2. P. 208–212. DOI: 10.1093/infdis/jix498
28. Papaioannou V.-A., Lux A., Voigt-Zimmermann S., Arens C. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis: Retrospective analysis of juvenile and adult cases // HNO. 2018. Vol. 66, No. S1. P. 7–15. DOI: 10.1007/s00106-017-0378-0
29. Scatolini M.L., Labedz G., Cocciaglia A., et al. Laryngeal sequelae secondary to surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis in children // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2020. Vol. 130. ID 109815. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109815
30. Seedat R.Y., Dikkers F.G. Global epidemiology of HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis and effect of vaccination // Future Virol. 2022. Vol. 17, No. 5. ID fvl-2021-0278. DOI: 10.2217/fvl-2021-0278
31. Seedat R.Y. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis diagnosis and management — A developing country review // Pediatric Health Med Ther. 2020. Vol. 11. P. 39–46. DOI: 10.2147/PHMT.S200186
32. Seedahmed K.M.S., El-Haj A.H., Bashir A.M.A. Recurrent respiratory papillomatosis: clinical presentation, treatment modalities, and outcomes in Khartoum state // Egypt J Otolaryngol. 2022. Vol. 38. ID 38. DOI: 10.1186/s43163-022-00227-9
33. Ushikai M., Fujiyoshi T., Kono M., et al. Detection and cloning of human papillomavirus DNA associated with recurrent respiratory papillomatosis in Thailand // Jpn J Cancer Res. 1994. Vol. 85, No. 7. P. 699–703. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1994.tb02417.x
34. Welschmeyer A., Berke G.S. An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021. Vol. 6, No. 2. P. 226–233. DOI: 10.1002/lio2.521
35. Wilcox L.J., Hull B.P., Baldassari C.M., Derkay C.S. Diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis // J Pediatr Infect Dis. 2014. Vol. 3, No. 12. P. 1283–1284. DOI: 10.1097/INF.0000000000000551

REFERENCES

1. Ashurov ZM, Zenger VG. *Respiratornyi papillomatoz u detei*. Moscow: Media-sfera, 2004. 208 p. (In Russ.)
2. Vorontsov IM, Mazurin AV. *Propedevtika detskikh boleznei*. Saint Petersburg: Foliant, 2009. 1008 p. (In Russ.)
3. Kolotilov LV, Pavlov VY. Characteristics of respiratory support in anesthesia of endolaryngeal operations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(1):65–70. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED4165-70
4. Kucherova LR. *Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie mestnogo primeneniya rekombinantnogo interferona-al'fa2 v terapii retsidiviruyushchego respiratornogo papillomatoza* [dissertation]. Moscow, 2011. (In Russ.)
5. Svistushkin VM, Volkova KB. Sovremennoe sostoyanie problemy respiratornogo papillomatoza gortani. *Russian Medical Journal*. 2015;(23):1377–1380. (In Russ.)
6. Soldatskiy Yu. Recurrent respiratory papillomatosis. *Current Pediatrics*. 2007;6(1):69–74. (In Russ.)
7. Soldatsky YuL, Kiselev VI, Onufrieva EK, et al. Efficacy of indinol in antirecurrence therapy of juvenile respiratory papillomatosis. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2006;(1):46–48. (In Russ.)
8. Bishai D, Haskins K, Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(8):935–939. DOI: 10.1001/archotol.126.8.935
9. Bomholt A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region. *Acta Otolaryngol*. 1988;105(3–4): 367–371. DOI: 10.3109/00016488809097020
10. Bomholt A. Laryngeal papillomas with adult onset. An epidemiological study from the Copenhagen region. *Acta Otolaryngol*. 1988;106(1–2):140–144. DOI: 10.3109/00016488809107381
11. Campisi P. *Recurrent respiratory papillomatosis*. Springer Cham, 2007. 196 p. DOI: 10.1007/978-3-319-63823-2
12. Carvalho CM, Huot L, Charlois AL, et al. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients. *Acta Otolaryngol*. 2009;129(4):462–470. DOI: 10.1080/00016480902737986
13. Cui S, Han D, Chen X, et al. Clinical study of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2001;36(6):458–462.
14. Dedo HH, Yu KCYu. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope*. 2001;111(9):1639–1644. DOI: 10.1097/00005537-200109000-00028
15. Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2013;123(3):705–712. DOI: 10.1002/lary.23673
16. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(12): 1386–1391. DOI: 10.1001/archotol.1995.01890120044008
17. El-Bitar MA, Zalzal GH. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to the carbon dioxide laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(4):425–428. DOI: 10.1001/archotol.128.4.425
18. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med*. 2017;126:116–121. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.030
19. Goon P, Sonnex C, Jani P, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(2):147–151. DOI: 10.1007/s00405-007-0546-z
20. Hester RP, Derkay CS, Burke BL, Lawson ML. Reliability of a staging assessment system for recurrent respiratory papil-

lomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(5):505–509. DOI: 10.1016/s0165-5876(03)00007-7
21. Hock K, Kennedy A, Howell R, et al. Surgery and adjuvant therapy improve Derkay scores in adult and pediatric respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2022;132(12):2420–2426. DOI: 10.1002/lary.30042
22. Katsenos S, Becker HD. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol*. 2011;4(1):162–171. DOI: 10.1159/000327094
23. Komloš KF, Kocjan BJ, Košorok P, et al. Tumor-specific and gender-specific pre-vaccination distribution of human papillomavirus types 6 and 11 in anogenital warts and laryngeal papillomas: a study on 574 tissue specimens. *J Med Virol*. 2012;84(8):1233–1241. DOI: 10.1002/jmv.23318
24. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS. J Pathol Microbiol Immunol*. 2010;118(6–7):450–454. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02619.x
25. Lawlor C, Balakrishnan K, Bottero S, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;128:109697. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109697
26. Liu S, Wang J, Shao J. Safety of different surgical modalities for recurrent respiratory papillomatosis resection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2023;48(3):403–413. DOI: 10.1111/coa.14023
27. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis*. 2018;217(2):208–212. DOI: 10.1093/infdis/jix498
28. Papaioannou V-A, Lux A, Voigt-Zimmermann S, Arens C. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis: Retrospective analysis of juvenile and adult cases. *HNO*. 2018;66(S1):7–15. DOI: 10.1007/s00106-017-0378-0
29. Scatolini ML, Labedz G, Cocciaglia A, et al. Laryngeal sequelae secondary to surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;130:109815. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109815
30. Seedat RY, Dikkers FG. Global epidemiology of HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis and effect of vaccination. *Future Virol*. 2022;17(5):fvl-2021–0278. DOI: 10.2217/fvl-2021-0278
31. Seedat RY. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis diagnosis and management — A developing country review. *Pediatric Health Med Ther*. 2020;11:39–46. DOI: 10.2147/PHMT.S200186
32. Seedahmed KMS, El-Haj AH, Bashir AMA. Recurrent respiratory papillomatosis: clinical presentation, treatment modalities, and outcomes in Khartoum state. *Egypt J Otolaryngol*. 2022;38:38. DOI: 10.1186/s43163-022-00227-9
33. Ushikai M, Fujiyoshi T, Kono M, et al. Detection and cloning of human papillomavirus DNA associated with recurrent respiratory papillomatosis in Thailand. *Jpn J Cancer Res*. 1994;85(7):699–703. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1994.tb02417.x
34. Welschmeyer A, Berke GS. An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(2):226–233. DOI: 10.1002/lio2.521
35. Wilcox LJ, Hull BP, Baldassari CM, Derkay CS. Diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis. *J Pediatr Infect Dis*. 2014;3(12):1283–1284. DOI: 10.1097/INF.0000000000000551

ОБ АВТОРАХ

***Валерий Викторович Дмитренко,** врач-оториноларинголог, оториноларингологическое отделение; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-2766-6577; e-mail: dmitrenko1411@mail.ru
Павел Владимирович Павлов, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии; ORCID: 0000-0002-4626-201X; e-mail: pvpavlov@mail.ru
Вячеслав Александрович Верезгов, канд. мед. наук, врач-оториноларинголог, отделение оториноларингологии; ORCID: 0000-0001-5049-916X; e-mail: verezgov@gmail.com
Мария Леонидовна Захарова, д-р мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии; ORCID: 0000-0001-6410-3533; e-mail: dr.essina@mail.ru
Дмитрий Витальевич Бреусенко, канд. мед. наук, заведующий отделением оториноларингологии; ORCID: 0000-0003-2983-4124; e-mail: lor-gpma@mail.ru
Юлия Анатольевна Курьянова, врач-отоларинголог, оториноларингологическое отделение; ORCID: 0000-0003-3843-0201; e-mail: Julia_ku@mail.ru
Ольга Евгеньевна Кукушкина, врач-оториноларинголог, оториноларингологическое отделение; ORCID: 0000-0001-5351-3764; e-mail: o.lka@mail.ru
Оксана Константиновна Горкина, ассистент кафедры оториноларингологии; ORCID: 0000-0002-2527-9023; e-mail: gorkina-ok@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Valery V. Dmitrenko,** Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-2766-6577; e-mail: dmitrenko1411@mail.ru
Pavel V. Pavlov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology; ORCID: 0000-0002-4626-201X; e-mail: pvpavlov@mail.ru
Vyacheslav A. Verezgov, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology; ORCID: 0000-0001-5049-916X; e-mail: verezgov@gmail.com
Maria L. Zakharova, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Otorhinolaryngology; ORCID: 0000-0001-6410-3533; e-mail: dr.essina@mail.ru
Dmitry V. Breusenko, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology; ORCID: 0000-0003-2983-4124; e-mail: lor-gpma@mail.ru
Yulia A. Kuryanova, Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology; ORCID: 0000-0003-3843-0201; e-mail: Julia_ku@mail.ru
Olga E. Kukushkina, Otorhinolaryngologist, Department of Otorhinolaryngology; ORCID: 0000-0001-5351-3764; e-mail: o.lka@mail.ru
Oksana K. Gorkina, Assistant of the Department Otorhinolaryngology; ORCID: 0000-0002-2527-9023; e-mail: gorkina-ok@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14451-58
Научная статья

Система «матриксные металлопротеиназы/ингибиторы» в оценке эффективности лечения экспериментального нефротуберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Д.С. Эсмедляева [1], Н.П. Алексеева [2], М.Е. Дьякова [1], А.Н. Муравьев [1], Б.М. Ариэль [1], Т.И. Виноградова [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Нефротуберкулез характеризуется накоплением белков внеклеточного матрикса, регуляция которых осуществляется матриксными металлопротеиназами (ММП).

Цель — изучить динамику показателей системы ММП/ингибиторы крови в лечении экспериментального нефротуберкулеза с применением мезенхимных стволовых клеток.

Материалы и методы. Среди 20 кроликов с нефротуберкулезом, вызванным штаммом *Mycobacterium tuberculosis*, 1-ю группу составили нелеченные животные; 2-ю группу — получавшие противотуберкулезную терапию; 3-ю группу — с противотуберкулезной терапией и мезенхимными стволовыми клетками. Развитие нефротуберкулеза подтверждали реакцией с Диаскинтестом®. В сыворотке крови исходно, через 2,5 и 21 нед. определяли уровни ММП (ММП-1,-9), их тканевого ингибитора — ТИМП-1, цистатина С, креатинина, альбумина, церулоплазмина, нейтрофильной эластазы и аденозиндезаминазы. Проведено гистологическое исследование почек. Для статистического анализа использовали пакет программ Statistica 7.0.

Результаты. Наличие специфического воспаления в почках через 2,5 нед. во всех группах подтверждалось повышениями уровней нейтрофильной эластазы и церулоплазмина и снижением массы тела животных, но не сопровождалось изменениями уровней ММП-1,-9, ТИМП-1, цистатина С и креатинина. К 21-й неделе после заражения во всех группах сохранялся повышенный уровень аденозиндезаминазы, нейтрофильной эластазы и креатинина, а концентрации церулоплазмина и альбумина нормализовались. Только в группе 1 были отмечены высокие уровни ММП-9 и цистатина С, очаги специфического воспаления и отчетливо выраженные изменения клубочков. Различия между 3-й и 2-й группами были связаны с более низкими значениями площади интерстициального фиброза и коллагена (p = 0,03). Получена дискриминантная функция, основанная на величинах ММП-1,-9, ТИМП-1, нейтрофильной эластазы, креатинина и цистатина С, характеризующая значимые различия между тремя группами.

Выводы. 1. Нефротуберкулез у кроликов, зараженных штаммом *Mycobacterium tuberculosis* 5582 генотипа Beijing, через 2,5 нед. характеризовался повышением в крови уровней аденозиндезаминазы, нейтрофильной эластазы, церулоплазмина, снижением уровня альбумина и отсутствием изменений ММП-1,-9 и ТИМП-1, креатинина и цистатина С. 2. Прогрессирование нефротуберкулеза сопровождалось увеличением в крови концентраций аденозиндезаминазы, нейтрофильной эластазы и креатинина, ММП-9 и цистатина С, но не ММП-1 и ТИМП-1. 3. Противотуберкулезная и с применением мезенхимных стволовых клеток терапия нормализовала уровни ММП-9 и цистатина С, но не аденозиндезаминазы и нейтрофильной эластазы. 4. Комплекс из ММП-1,-9, ТИМП-1, нейтрофильной эластазы, креатинина и цистатина С позволяет дифференцировать группы с различной активностью нефротуберкулеза.

Ключевые слова: нефротуберкулез; белковые маркеры; матриксные металлопротеиназы; цистатин С; мезенхимные стволовые клетки.

Как цитировать:
Эсмедляева Д.С., Алексеева Н.П., Дьякова М.Е., Муравьев А.Н., Ариэль Б.М., Виноградова Т.И. Система «матриксные металлопротеиназы/ингибиторы» в оценке эффективности лечения экспериментального нефротуберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 51–58. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14451-58

Рукопись получена: 14.07.2023 **Рукопись одобрена:** 15.08.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14451-58
Research Article

Matrix metalloproteinaze inchibitors system and experimental drug-resistant kidney tuberculosis treatment effectiveness

Dilyara S. Esmedlyaeva [1], Nina P. Alekseeva [2], Marina E. Dyakova [1], Alexander N. Muravyev [1], Boris M. Ariel [1], Tatyana I. Vinogradova [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Nephrotuberculosis is characterized by the accumulation of extracellular matrix proteins, the regulation of which is carried out by matrix metal propriets (MMP).

AIM: To study the dynamics of the MMP / inhibitors of the blood in the treatment of experimental nephrotuberculosis using mesenchymal stem cells (MSC).

MATERIALS AND METHODS: Among the 20 rabbits with nephrotuberculosis caused by the *Mycobacterium tuberculosis*, the group 1 compiled by untrue animals; group 2 — with anti-tuberculosis therapy; group 3 — with anti-tuberculosis therapy and mesenchymal stem cells. The development of nephrotuberculosis was confirmed by the reaction with Diaskintest. In the blood serum, the levels of MMP (MMP-1,-9), their tissue inhibitor-TIMP-1, cystatin C (CC), creatinine (KR), albumin (AL), ceruloplasmin (CP), neutrophilic elastasis (NE) and adenosin deaminase (ADA) were determined. A histological examination of the kidneys was carried out. Used Statistica 7.0.

RESULTS: The presence of specific inflammation in the kidneys by 2.5 weeks in all groups was confirmed by increased levels of ADA, CP and a decrease in the body weight of animals, but was not accompanied by changes in the MMP-1,-9, TIMP-1, CC and KR. By the 21st week after infection in all groups, an increased level of ADA, NE and the KR was preserved, and the concentrations of CP and AL were normalized. In group 1 alone, high levels of MMP-9 and CC, foci of specific inflammation and distinct glomerulus changes were noted. The differences between the groups 3 and 2 were associated with lower values of the area of interstitial fibrosis and collagen (p = 0.03). A discriminant function based on the values of the MMP-1,-9, TIMP-1, NE, KR and CC, characterizing significant differences between three groups has been obtained.

CONCLUSIONS: 1. Nephrotuberculosis in rabbits infected with the *Mycobacterium tuberculosis* 5582 Beijing genotype, after 2.5 weeks was characterized by an increase in the blood of ADA, NE, CP and a decrease in AL, and the lack of changes in the MMP-1,-9 and TIMP-1, KR and CC. 2. The processing of nephrotuberculosis was accompanied by an increase in the blood of concentrations of hell, NE and KR, MMP-9 and CC, but not MMP-1 and TIMP-1. 3. The therapy of the anti-tuberculosis and mesenchymal stem cells normalized the levels of the MMP-9 and the CC, but not ADA and NE. 4. The complex from MMP-1,-9, TIMP-1, NE, KR and CC, allows you to differentiate groups with different vephrotuberculosis activity.

Keywords: nephrotuberculosis; matrix metalloproteinases; cystatin C; mesenchymal stem cells.

To cite this article:
Esmedlyaeva DS, Alekseeva NP, Dyakova ME, Muravyev AN, Ariel BM, Vinogradova T.I. Matrix metalloproteinaze inchibitors system and experimental drug-resistant kidney tuberculosis treatment effectiveness. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):51–58. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14451-58

Received: 14.07.2023 **Accepted:** 15.08.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Туберкулез почек (нефротуберкулез) — это инфекционно-воспалительное заболевание почек, вызванное *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулезное поражение мочеполовой системы занимает одну из ведущих позиций в структуре внелегочных локализаций туберкулеза [10].

Отсутствие выраженных изменений и многообразие неспецифических клинических проявлений заболевания затрудняет диагностику нефротуберкулеза. Подтверждение диагноза проводится по высеву в моче *M. tuberculosis* (положительно в 30–40 % случаев), результатам лучевой диагностики, провокационным пробам и пункционной биопсии [1, 4]. В большинстве случаев уровень креатинина (КР), как правило, не повышен, что делает актуальным поиск иных ранних лабораторных белковых маркеров повреждения почек при нефротуберкулезе [8].

Туберкулез почек характеризуется тубулоинтерстициальным фиброзом и гломерулосклерозом, обусловленными накоплением белков внеклеточного матрикса (ВКМ) [9]. Основными физиологическими регуляторами такого накопления ВКМ становятся матриксные металлопротеиназы (ММП). Они принадлежат к большому семейству протеолитических ферментов, разрушающих различные компоненты ВКМ, а также ряд субстратов, не входящих в состав ВКМ, включая сигнальные молекулы и молекулы клеточной адгезии. Экспрессия и активность ММП регулируются на нескольких уровнях, включая транскрипцию генов, посттранскрипционную модификацию и взаимодействие с циркулирующими ингибиторами (тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ТИМП) [12].

Разнообразные почечные заболевания воспалительного генеза, при которых поражаются клубочки, связаны с глубоким дисбалансом оборота ВКМ, когда сочетаются два противоположно направленных патологических процесса: с одной стороны, это новообразование матрикса, характерное для рубцевания, с другой же — его деградация [2].

Плазменные концентрации ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 значимо изменяются у пациентов с первичным гломерулонефритом, мембранозным гломерулонефритом, нефротическим заболеванием с минимальными изменениями и сегментарным гломерулярным склерозом [3].

В обмене белков ВКМ участвует и цистатин С (ЦС). Как эндогенный ингибитор цистеиновых протеиназ он играет важную роль в контроле их активности, а также в противовирусной и антимикробной активности. Кроме того, его рассматривают как ранний высоко чувствительный и специфичный маркер функции почек [5]. Его концентрация, в отличие от креатинина, почти не зависит от мышечной массы, возраста и пола. С постоянной скоростью он синтезируется всеми ядросодержащими клетками организма и полностью метаболизируется в почках. Литературные данные о характере изменений ММП и ЦС при нефротуберкулезе отсутствуют.

В настоящее время активно изучается возможность использования мезенхимных стволовых клеток (МСК) в качестве клеточной терапии при различных заболеваниях, включая инфекционные. Иммуномодулирующие свойства и способность замещать или восстанавливать поврежденные ткани делают МСК идеальными кандидатами для лечения как легочного, так и внелегочного туберкулеза [11].

Цель исследования — изучить динамику показателей системы матриксные металлопротеиназы / ингибиторы периферической крови в лечении экспериментального нефротуберкулеза, включающем применение МСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполняли на 20 кроликах-самцах породы шиншилла массой 3543,45 ± 264,47 г (получены из ФГУП «Питомник лабораторных животных “Рапполово”» ФГБУ «Национальный центр “Курчатовский институт”»). Животных содержали в условиях сертифицированного вивария на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Моделирование нефротуберкулеза осуществляли по ранее разработанной методике* с использованием суспензии клинического штамма *Mycobacterium tuberculosis* 5582 генотипа Beijing со множественной лекарственной устойчивостью (из коллекции ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России) второй генерации, которую вводили под ультразвуковым контролем в корковый слой паренхимы нижнего полюса левой почки в дозе 10^6 КОЕ/0,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Состоятельность модели нефротуберкулеза подтверждали с помощью реакции гиперчувствительности замедленного типа с рекомбинантным туберкулезным аллергеном Диаскинтест® (Генериум, Москва, Россия).

В эксперименте участвовали три группы животных: группа 1 — зараженные нелеченные; группа 2 — зараженные животные, получавшие в течение 18,5 нед. перорально адекватную противотуберкулезную терапию, включающую этамбутол [в дозе 20 мг/(кг · сут)], бедаквилин (в дозе 14 мг/кг — 10 дней, с 11-го дня через день в дозе 7 мг/кг), тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (в дозе 12 мг/кг), линезолид (в дозе 10 мг/кг); кроликам 3-й группы через 14,5 нед. после начала противотуберкулезной терапии однократно вводили в ушную вену суспензию аутологичных МСК (5×10^7 в 2 мл фосфатного буфера). МСК костного мозга кроликов получали методом аспирации. Выделение и культивирование аутологичных МСК выполняли по стандартной методике [7].

* Патент РФ № 2776130/ 13.07.2022. Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Догонадзе М.З., и др. Способ моделирования туберкулеза почки.

Забор крови для биохимической оценки белковых маркеров проводили трижды: исходно, через 2,5 нед. после заражения и по окончании терапии (21 нед.). В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрации показателей системы ММП/ингибиторы (ММП-1, -9) и их тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1), ЦС — используя наборы реагентов «Cloud-CloneCorp.» согласно протоколу производителя. Оценка воспалительного ответа также включала анализ концентрации альбумина (АЛ) и креатинина (КР) на анализаторе фирмы Beckman Coulter, концентрацию церулоплазмина (ЦП) — методом Раввина, активность аденозиндезаминазы (АДА) [6] и активность нейтрофильной эластазы (НЭ) — по гидролизу синтетического субстрата паранитрофенил-N-трет-бутилоксикарбонил-L-аланина [13].

Для гистологического исследования почки фиксировали в 10 % нейтральном формалине, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Выявление соединительной ткани и степень ее зрелости оценивали на препаратах, окрашенных трихромом по Массону, детекцию кислотоустойчивых микобактерий проводили окраской по Цилю – Нельсену, обнаружение железа — в реакции Перлса.

Для статистического анализа использовали пакет программ Statistica 7.0 (StatSoftInc., США). Данные представлены в виде медианы (*Me*), первого и третьего квартилей [Q_1; Q_3]. Различия в динамике показателей в течении нефротуберкулеза оценивали в статистической модели дисперсионного анализа повторных наблюдений (ANOVA RepeatedMeasures). Оценивали также дифференциальные эффекты факторов группы (способы лечения), факторов времени (три точки: начало заболевания, 2,5 и 21 нед.) и взаимодействия этих факторов. Достоверность различий статистических показателей определяли с использованием критерия Фишера. Для определения интегрального показателя (ДФ) различия между группами (скрытая переменная, которая была получена через исследуемые переменные) применялась линейная модель дискриминантного анализа. Проведение исследования одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол заседания № 80.3 от 23.06.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам дисперсионного анализа повторных наблюдений можно выделить несколько вариантов изменений показателей системы ММП/ингибиторы и маркеров воспалительного ответа в ходе развития нефротуберкулеза.

Первый вариант изменений установлен для таких показателей как ММП-1 и ТИМП-1 (рис. 1, *a*, *b*). Концентрации этих белковых маркеров значимо не различались между группами ($p = 0,46$, $p = 0,52$) и не менялись в ходе развития процесса ($p = 0,76$, $p = 0,89$) соответственно. Эффекта взаимодействия фактора группы и фактора времени не наблюдалось [0,32; 0,13].

Второй вариант изменений был установлен для таких маркеров воспалительного ответа как АЛ, АДА, ЦП и НЭ. Их уровни значимо не различались между группами ($p = 0,33$; 0,33; 0,29; 0,13 соответственно), но менялись в ходе развития процесса (рис. 1, *c*, *d*, *e*, *f*). Уровень АЛ через 2,5 нед. исследования значимо понизился во всех трех группах (значимость различий по фактору времени составила $p = 0,003$), тогда как различий по фактору группы ($p = 0,26$) и эффекту их взаимодействия ($p = 0,12$) установлено не было. По окончании эксперимента в группе 1 его уровень вернулся к исходным значениям, в группе 2 даже превысил исходный уровень, тогда как в группе с МСК остался сниженным. В целом группу МСК отличали минимальные колебания концентрации показателя. Уровни АДА ($p = 0,003$), ЦП ($p = 0,003$) и НЭ ($p = 0,003$) значимо повышались через 2,5 нед, от начала эксперимента и не снижались во всех группах до его окончания. Эффекта взаимодействия фактора группы и фактора времени для всех трех показателей не наблюдалось ($p = 0,52$; 0,62; 0,84 соответственно).

Учитывая способность АДА — ключевого фермента пуринового метаболизма — вносить свой вклад в развитие и поддержание иммунной системы, НЭ — играть роль в дегенеративных и воспалительных заболеваниях, и ЦП — участвовать в острофазовых реакциях, полученные результаты можно рассматривать как сохранение неспецифического компонента воспаления к окончанию эксперимента во всех группах. Изменения КР были однонаправленны. Отмечался его рост во всех группах ($p = 0,003$).

Третий вариант изменений был выявлен при исследовании ММП-9 и ЦС. Концентрации этих белковых маркеров значимо различались между группами и сроками исследования. Через 2,5 нед. отмечалась лишь тенденция к повышению концентраций ММП-9 и ЦС во всех группах (рис. 1, *g*, *h*). Но к окончанию эксперимента величины показателей повысились ($p < 0,05$) у зараженных нелеченных кроликов, тогда как в группах с лечением они снизились почти до исходного уровня. Наиболее высокие концентрации протеиназы и ингибитора катепсина отмечались у зараженных нелеченных животных ($p = 0,04$). Различий обоих маркеров по фактору времени ($p = 0,19$) и эффекта взаимодействия фактора группы и времени установлено не было ($p = 0,18$). Во всех трех группах животных отмечался прирост массы тела в ходе эксперимента ($p = 0,003$), но его величина в группе 1 была минимальной ($p = 0,02$).

Суммируя результаты биохимической оценки показателей системы ММП/ингибиторы, маркеров функции почек и воспалительной реакции через 2,5 нед. после инокуляции *M. tuberculosis*, можно отметить следующее.

Наблюдалось значимое снижение концентрации АЛ, повышение ЦП, активности НЭ и АДА на фоне снижения

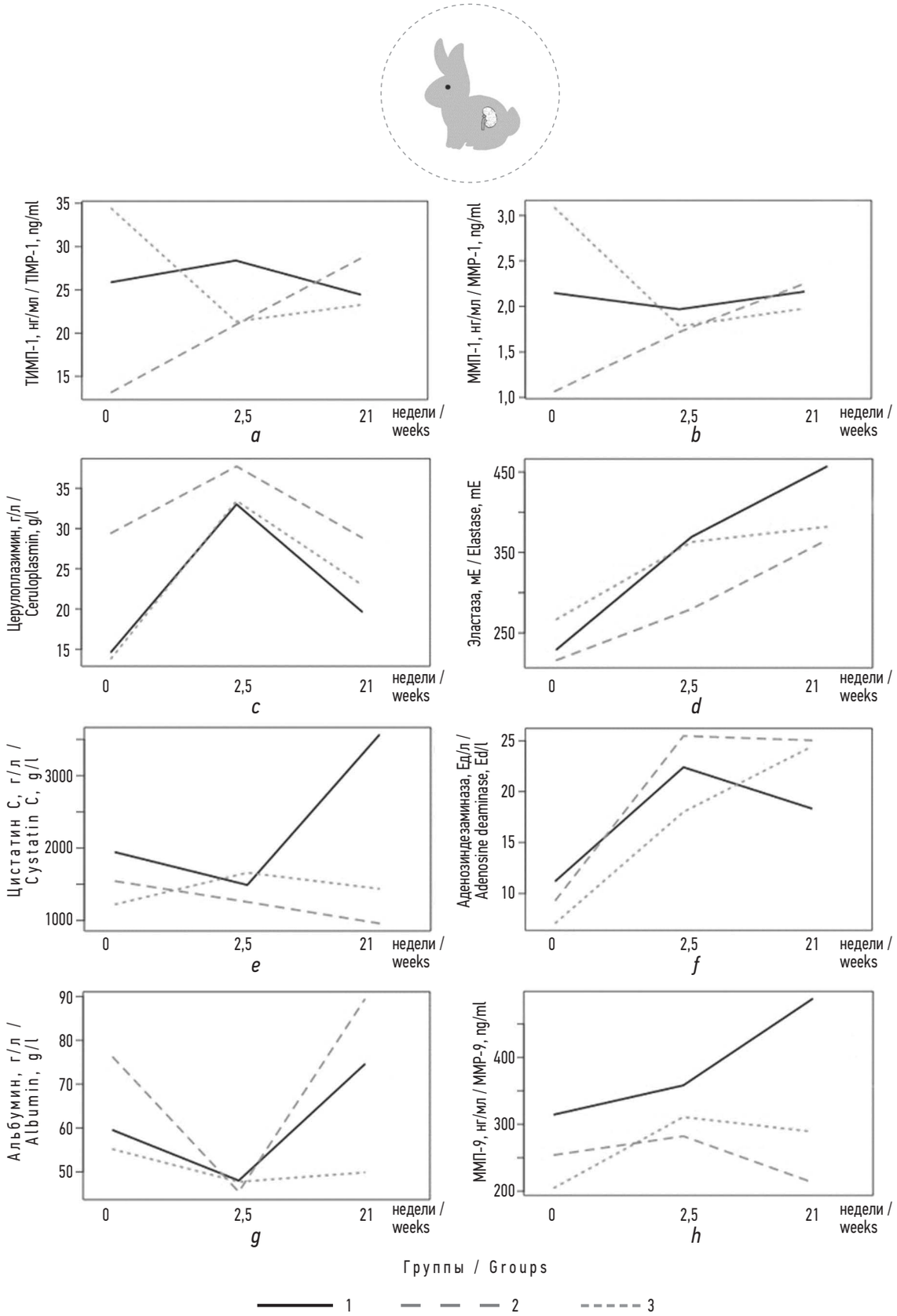


Рисунок. Уровни показателей воспалительного ответа на сроках от момента инокуляции инфекта в левую почку кролика: исходно (0), через 2,5 и 21 нед.

Figure. Levels of inflammatory response indicators at the time from the moment of inoculation of the infection into the left kidney of the rabbit: at baseline (0), after 2.5 and 21 weeks

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14451-58

массы тела животных (p = 0,03). К этому сроку были получены данные о положительной реакции у всех исследуемых животных на внутрикожное введение Диаскинтеста® (эритема размером 27,73 ± 0,54 мм), что в сочетании с биохимическими показателями свидетельствует о развитии специфического воспалительного процесса и адекватности данной модели нефротуберкулеза. В то же время изменений концентрации маркеров функции почек (ЦС и КР), а также показателей системы ММП/ингибиторы (ММП-1, -9 и ТИМП-1) к этому сроку еще не было.

На 21-й неделе от начала эксперимента во всех трех группах воспалительный процесс характеризовался сохранением высокой активности таких маркеров, как АДА и НЭ, тогда как концентрации ЦП и АЛ вернулись к исходным значениям. Одномерный статистический анализ выявил значимые различия между группой контроля заражения (без лечения) и группами с лечением. Они были связаны с уровнями ММП-9 и ЦС, но не КР. Величины ММП-1 и ТИМП-1 не отличались между группами и от референтных значений. Таким образом, значимых различий между 2-й и 3-й группой ни по биохимическим маркерам воспалительного ответа, ни по показателям системы ММП/ингибиторы установлено не было, что послужило в дальнейшем, необходимостью поиска интегральной переменной в виде дискриминантной функции (ДФ), по которой можно было бы охарактеризовать значимые различия между всеми тремя группами. Следует обратить внимание, что в состав ДФ вошли не только показатели системы ММП/ингибиторы, но маркеры функции почек и воспалительного ответа.

$$ДФ = НЭ \times 183285{,}57 + ММП\text{-}1 \times 22848{,}45 - ММП\text{-}9 \times \times 44989{,}18 + ТИМП\text{-}1 \times 197091{,}42 - КР \times 527454{,}12 + + ЦС \times 20227{,}34.$$

ДФ позволила отделить группу 1 от групп 2 (p = 0,012) и 3 (p = 0,0005), а также 2-ю группу от 3-й (p = 0,04).

Животные с нефротуберкулезом без лечения имели самые высокие показатели ДФ, что соответствует росту концентрации ЦС на фоне сохранения деструктивных изменений, судя по уровням НЭ, ММП-1, -9 и ингибиторной защиты в виде ТИМП-1. Сопоставление биохимических данных с морфологическими характеристиками структурного строения паренхимы и стромы почек показало их согласованность. В самом деле, по окончании эксперимента (21-я неделя) только в 1-й группе сохранялись очаги специфического воспаления с кислотоустойчивыми микобактериями, локализованные преимущественно в мозговом веществе. В некоторых случаях очаги выявлялись в почечных лоханках, полость которых была расширена, также отмечались отчетливо выраженные изменения клубочков. В группах лечения были выявлены только косвенные признаки хронического воспалительного процесса в виде неспецифической интерстициальной лимфоцитарной инфильтрации.

В группах лечения явных признаков специфического поражения в виде гранулем, очагов некроза и инфильтратов не обнаружено. Выявлены только косвенные признаки хронического воспалительного процесса в виде неспецифической интерстициальной лимфоцитарной инфильтрации различной выраженности.

В эти же сроки у кроликов группы 3 выявлены более низкие значения площади интерстициального фиброза, площади коллагена в коре (p = 0,04) по сравнению с данными 2-й группы, что, по-видимому, связано с наличием фибропластических или склеротических интерстициальных изменений. Не совсем объяснимо наличие большего количества клеток в клубочках нефронов в 3-й группе по сравнению с группами 1 и 2 (p = 0,02). Возможно, это связано с лимфоцитарной инфильтрацией.

ВЫВОДЫ

1. Воспалительный ответ у кроликов, зараженных штаммом *M. tuberculosis* 5582 генотипа Beijing с МЛУ, через 2,5 нед. характеризовался повышением в крови аденозиндезаминазы, нейтрофильной эластазы, церулоплазмина и снижением альбумина и отсутствием изменений концентраций показателей системы матриксные металлопротеиназы / ингибиторы (ММП-1, -9 и ТИМП-1) и маркеров функции почек (креатинана, цистатина С).

2. Прогрессирование нефротуберкулеза сопровождалось увеличением в крови концентраций аденозиндезаминазы, нейтрофильной эластазы и креатинина, ММП-9 и цистатина С, но не ММП-1 и ТИМП-1.

3. Терапия ПТП и с МСК нормализовала уровни ММП-9 и цистатина С, но не аденозиндезаминазы и нейтрофильной эластазы.

4. Комплекс белковых маркеров крови, таких как ММП-1, -9, ТИМП-1, нейтрофильная эластаза, креатинин и цистатин С, позволяет дифференцировать группы с различной активностью нефротуберкулеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка и применение биологических и математических моделей для изучения туберкулеза различных локализаций» (рег. № НИОКТР 121112600145-2).

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' 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.

Funding source. The study was performed within the framework State task of the Ministry of Health of the Russian Federation "Development and use of biological and mathematical models for studying tuberculosis of various localizations" (No. NOKTR 121112600145-2)

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мушкин А.Ю., Белиловский Е.М., Першин А.А. Внелегочный туберкулез в Российской Федерации: сопоставление некоторых официальных данных и результатов анкетного скрининга // Медицинский альянс. 2013. № 1. С. 80–85.

2. Akiyama K., Shikata K., Sugimoto H., et al. Changes in serum concentrations of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and type IV collagen in patients with various types of glomerulonephritis // Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1997. Vol. 95, No. 2. P. 115–128.

3. Bauvois B., Mothu N., Nguyen J., et al. Specific changes in plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and -9, TIMP-1 and TGF-beta1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22, No. 4. P. 1115–1122. DOI: 10.1093/ndt/gfl743

4. Berta M., Sturm G., Juri L., et al. Bacteriological diagnosis of renal tuberculosis: an experience at the regional tuberculosis laboratory in Córdoba Province, Argentina // Rev Argent Microbiol. 2011. Vol. 43, No. 3. P. 191–194. DOI: 10.1590/S0325-75412011000300006

5. Ferguson T.W., Komenda P., Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015. Vol. 24, No. 3. P. 295–300. DOI: 10.1097/mnh.0000000000000115

6. Giusti G. Adenosine deaminase. Methods of enzymatic analysis. Vol. 2 / H. Bergmeyer, editor. New York: Academic Press, 1974. P. 1092–1099. DOI: 10.1016/B978-0-12-091302-2.X5001-4

7. Gudleviciene Z., Kundrotas G., Liudkeviciene R., et al. Quick and effective method of bone marrow mesenchymal stem cell extraction // Open Med (Wars). 2014. Vol. 10, No. 1. P. 44–49. DOI: 10.1515/med-2015-0008

8. MacLean E., Broger T., Yerlikaya S., et al. A systematic review of biomarkers to detect active tuberculosis // Nat Microbiol. 2019. Vol. 4, No. 5. P. 748–758. DOI: 10.1038/s41564-019-0380-2

9. Marti H.P. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions // Presse Med. 2000. Vol. 29, No. 14. P. 811–817.

10. Muneer A., Macrae B., Krishnamoorthy S., Zumla A. Urogenital tuberculosis — epidemiology, pathogenesis and clinical features // Nat Rev Urol. 2019. Vol. 16, No. 10. P. 573–598. DOI: 10.1038/s41585-019-0228-9

11. Murav'ev A.N., Vinogradova T.I., Remezova A.N., et al. The use of mesen-chymal stem cells in the complex treatment of kidney tuberculosis (experimental study) // Biomedicines. 2022. Vol. 10, No. 12. ID3062. DOI: 10.3390/biomedicines10123062

12. Nissinen L., Kähäri V.-M. Matrix metalloproteinases in inflammation // Biochim Biophys Acta. 2014. Vol. 1840, No. 8. P. 2571–2580. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007

13. Visser L., Blout E.R. The use of p-nitrophenyl N-tert-butyloxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase // Biochim Biophys Acta. 1972. Vol. 268, No. 1. P. 257–260. DOI: 10.1016/0005-2744(72)90223-9

REFERENCES

1. Mushkin AYu, Belilovskii EM, Pershin AA. Vnelegochnyi tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii: sopostavlenie nekotorykh ofitsial'nykh dannykh i rezul'tatov anketnogo skrininga. *Medical Alliance*. 2013;(1):80–85. (In Russ.)

2. Akiyama K, Shikata K, Sugimoto H, et al. Changes in serum concentrations of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and type IV collagen in patients with various types of glomerulonephritis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1997;95(2):115–128.

3. Bauvois B, Mothu N, Nguyen J, et al. Specific changes in plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 and -9, TIMP-1 and TGF-beta1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1115–1122. DOI: 10.1093/ndt/gfl743

4. Berta M, Sturm G, Juri L, et al. Bacteriological diagnosis of renal tuberculosis: an experience at the regional tuberculosis laboratory in Córdoba Province, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2011;43(3):191–194. DOI: 10.1590/S0325-75412011000300006

5. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):295–300. DOI: 10.1097/mnh.0000000000000115

6. Giusti G. Adenosine deaminase. Bergmeyer H., editor. *Methods of enzymatic analysis. Vol. 2*. New York: Academic Press, 1974. P. 1092–1099. DOI: 10.1016/B978-0-12-091302-2.X5001-4

7. Gudleviciene Z, Kundrotas G, Liudkeviciene R, et al. Quick and effective method of bone marrow mesenchymal stem cell extraction. *Open Med (Wars)*. 2014;10(1):44–49. DOI: 10.1515/med-2015-0008

8. MacLean E, Broger T, Yerlikaya S, et al. A systematic review of biomarkers to detect active tuberculosis. *Nat Microbiol*. 2019;4(5):748–758. DOI: 10.1038/s41564-019-0380-2

9. Marti HP. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions. *Presse Med*. 2000;29(14):811–817.

10. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis — epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol*. 2019;16(10):573–598. DOI: 10.1038/s41585-019-0228-9

11. Murav'ev AN, Vinogradova TI, Remezova AN, et al. The use of mesen-chymal stem cells in the complex treatment of kidney tuberculosis (experimental study). *Biomedicines*. 2022;10(12):3062. DOI: 10.3390/biomedicines10123062

12. Nissinen L, Kähäri V-M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2571–2580. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007

13. Visser L, Blout ER. The use of p-nitrophenyl N-tert-butyloxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase. *Biochim Biophys Acta*. 1972;268(1):257–260. DOI: 10.1016/0005-2744(72)90223-9

ОБ АВТОРАХ

***Диляра Салиевна Эсмедляева,** канд. биол. наук, ст. научн. сотрудник научно-исследовательской лаборатории микробиологии, биохимии и иммуногенетики; адрес: Россия, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; ORCID: 0000-0002-9841-0061; e-mail: diljara-e@yandex.ru

Нина Петровна Алексеева, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры статистического моделирования математико-механического факультета; ORCID: 0000-0001-8837-6739; e-mail: ninaalexeyeva@mail.ru

Марина Евгеньевна Дьякова, д-р биол. наук, ст. научн. сотрудник научно-исследовательской лаборатории микробиологии, биохимии и иммуногенетики; ORCID: 0000-0002-7810-880X; e-mail: marinadyakova@yandex.ru

Александр Николаевич Муравьев, канд. мед. наук, ученый секретарь; ORCID: 0000-0002-6974-5305; e-mail: urolog5@gmail.com

Борис Михайлович Ариэль, д-р мед. наук, профессор, советник директора; ORCID: 0000-0002-7243-8621; e-mail: arielboris@rambler.ru

Татьяна Ивановна Виноградова, д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории экспериментальной медицины; ORCID: 0000-0002-5234-349X; e-mail: vinogradova@spbniif.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Dilyara S. Esmedlyaeva,** PhD, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Research Laboratory of Microbiology, Biochemistry and Immunogenetics; address: 2-4 Ligovskiy av., Saint Petersburg, 191036, Russia; ORCID: 0000-0002-9841-0061; e-mail: diljara-e@yandex.ru

Nina P. Alekseeva, PhD, Cand. Sci. (Phys. and Math.), Assistant Professor of Scientific Technical Information Department; ORCID: 0000-0001-8837-6739; e-mail: ninaalexeyeva@mail.ru

Marina E. Dyakova, Dr. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Rresearch Laboratory of microbiology, biochemistry and immunogenetics; ORCID: 0000-0002-7810-880X; e-mail: marinadyakova@yandex.ru

Alexander N. Muravyev, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary; ORCID: 0000-0002-6974-5305; e-mail: urolog5@gmail.com

Boris M. Ariel, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Consultant; ORCID: 0000-0002-7243-8621; e-mail: arielboris@rambler.ru

Tatyana I. Vinogradova, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Experimental Medicine; ORCID: 0000-0002-5234-349X; e-mail: vinogradova@spbniif.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14459-65
Научная статья

Апробация нового способа тренировки специалистов для овладения техникой чрескожной эндоскопической гастростомии в паллиативной педиатрии

М.В. Гавщук, В.И. Орел, Г.О. Багатурия, О.В. Лисовский, М.Д. Прудникова, А.В. Косулин, А.Г. Васильева

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

АННОТАЦИЯ

Основная проблема обучения детских хирургов и эндоскопистов методике выполнения пункционной гастростомии связана с относительно редким применением этой операции у детей, что в свою очередь обусловливает отсутствие постоянной клинической практики у специалистов, в то время как чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ) считается оптимальным методом коррекции дисфагии в паллиативной педиатрии. Предлагаем новый метод обучения специалистов выполнению ЧЭГ у детей. В условиях экспериментальной операционной проведены операции на кроликах породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг с использованием одного фирменного набора для установки ЧЭГ с размером трубки 15 Fr, кроме того выполнена одна операция с помощью многоразовых инструментов и катетера Пеццера 24 Fr, четыре операции с установкой катетера Пеццера 18 Fr с разработанным наконечником для проведения гастростомической трубки. Для фиброгастроскопии использован гибкий эндоскоп внешним диаметром 2,8 мм со светодиодным освещением и интегрированной системой визуализации. В процессе многократного повторения отработаны и изучены все этапы операции. При наложении ЧЭГ с помощью одноразового фирменного набора и с помощью катетера Пеццера со специальной насадкой существенной разницы в технике операции не было. В процессе исследования разработана оригинальная наружная прижимная пластинка для фиксации гастростомической трубки, которая успешно применена для катетеров Пеццера 18 Fr. Размеры кроликов позволяют использовать их для обучения всех этапов ЧЭГ в педиатрии. Относительная редкость случаев, когда необходимо наложить гастростому больному ребенку, затрудняет обучение специалистов ЧЭГ. Теоретическое обучение не позволяет получить мануальные навыки выполнения операции. Многократные операции на животных позволяют изучить все ее этапы, провести работу по улучшению техники операции и разработать новые устройства и приспособления. Созданная наружная прижимная пластинка имеет конструкционные преимущества по сравнению со штатными фирменными приспособлениями и будет востребована в клинической практике.

Ключевые слова: гастростомия; дисфагия; чрескожная эндоскопическая гастростомия; паллиативная педиатрия.

Как цитировать:
Гавщук М.В., Орел В.И., Багатурия Г.О., Лисовский О.В., Прудникова М.Д., Косулин А.В., Васильева А.Г. Апробация нового способа тренировки специалистов для овладения техникой чрескожной эндоскопической гастростомии в паллиативной педиатрии // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 59–65. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14459-65

Рукопись получена: 16.06.2023 **Рукопись одобрена:** 25.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14459-65
Research Article

Testing a new method for training medical doctors in percutaneous endoscopic gastrostomy in palliative pediatrics

Maksim V. Gavshchuk, Vasiliy I. Orel, Georgiy O. Bagaturiya, Oleg V. Lisovskii, Maria D. Prudnikova, Artem V. Kosulin, Anastasia G. Vasilieva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The main problem in training pediatric surgeons and endoscopists in the technique of performing percutaneous gastrostomy is associated with its relatively rare use in children, which in turn leads to a lack of consistent clinical practice among specialists, while percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is considered the optimal method for correcting dysphagia in palliative pediatrics. A new method of training specialists in performing PEG in children is suggested. In an experimental operating setting, PEG procedures were performed on Chinchilla rabbits weighing 2.5–3.0 kg using a proprietary PEG placement kit with a 15 Fr tube size. Additionally, one PEG procedure was performed using reusable instruments and a 24 Fr Pezzer's catheter, and four procedures were carried out with an 18 Fr Pezzer's catheter using a specially developed tip for gastrostomy tube insertion. Flexible endoscopy with a 2.8 mm outer diameter, LED illumination, and an integrated visualization system was used for fibrogastroscopy. All stages of the procedure were practiced and studied through repeated repetitions. There was no significant difference in the technique of the procedure when applying PEG using a disposable proprietary kit versus using a Pezzer's catheter with a special attachment. During the study, an original external fixation plate for securing the gastrostomy tube was developed and successfully used for 18 Fr Pezzer's catheters. The size of the rabbits allows for training in all stages of PEG in pediatrics. The relative rarity of cases requiring gastrostomy in sick children hinders the training of PEG specialists. Theoretical training alone does not allow for acquiring the manual skills required to perform the procedure. Repeated performance of the procedure on animals enables the study of all stages of the operation, facilitates improvement of the technique, and the development of new devices and adaptations. The developed external fixation plate offers structural advantages compared to standard proprietary devices and will be in demand in clinical practice.

Keywords: gastrostomy; dysphagia; percutaneous endoscopic gastrostomy; palliative pediatrics.

To cite this article:
Gavshchuk MV, Orel VI, Bagaturiya GO, Lisovskii OV, Prudnikova MD, Kosulin AV, Vasilieva AG. Testing a new method for training medical doctors in percutaneous endoscopic gastrostomy in palliative pediatrics. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):59–65. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14459-65

Received: 16.06.2023 **Accepted:** 25.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2023

Чрескожная эндоскопическая гастростомия (ЧЭГ) разработана детским хирургом M.W. Gauderer и эндоскопистом J.L. Ponsky [8]. С момента первого проведения этой операции в 1979 г. количество выполненных по этой методике гастростом постоянно увеличивается [4, 7]. В настоящее время ЧЭГ считается оптимальным методом коррекции дисфагии в паллиативной педиатрии при наличии проходимости верхних отделов пищеварительного тракта, что обусловлено меньшей травматичностью и длительностью операции по сравнению с традиционными способами гастростомии через лапаротомию [2, 6, 9].

Обучение эндоскопистов и детских хирургов наложению ЧЭГ у детей в клинической практике затруднено из-за относительно небольшого количества случаев, когда ребенку необходима гастростома. По данным Санкт-Петербургского Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) в период с января 2015 г. по ноябрь 2020 г. к оплате в системе ОМС выставлены всего 108 случаев наложения ЧЭГ пациентам в возрасте до 18 лет, из них 57 случаев у пациентов до 4 лет [1, 3, 5].

Существуют искусственные симуляторы для отработки мануальных навыков выполнения ЧЭГ [7], но синтетические материалы манекена не могут в полной мере соответствовать живым тканям пациента.

Поэтому на кафедре общей медицинской практики совместно с кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии им. проф. Ф.И. Валькера в рамках работы экспериментальной лаборатории решено разработать и опробовать ЧЭГ на кроликах, поскольку размеры и пропорции кроликов, а также строение их желудка наиболее близки к параметрам детей.

Использование импортных одноразовых наборов для ЧЭГ значительно повышает себестоимость обучения, поэтому целесообразно применение аналогов необходимых расходных материалов. Например, возможно использование многоразовых инструментов и катетеров Пеццера со специальной насадкой, которые могут заменить одноразовые наборы для ЧЭГ и уменьшить себестоимость симуляционного обучения [3].

ЧЭГ выполняли в условиях экспериментальной операционной на кроликах породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СПбГПМУ. Все манипуляции проводились в строгом соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986).

Использовали один импортный одноразовый набор для установки ЧЭГ с размером трубки 15 Fr (рис. 1). Кроме того, выполнена одна операция ЧЭГ с помощью многоразовых инструментов и катетера Пеццера 24 Fr и четыре операции с установкой катетера Пеццера 18 Fr с разработанным наконечником для проведения гастростомической трубки (патент RU № 2669483C1) (рис. 2).

Для выполнения фиброгастроскопии использован гибкий эндоскоп внешним диаметром 2,8 мм со светодиодным освещением и интегрированной системой визуализации (LithoVue, Boston Scientific, США).

Кролики не получали пищу за 8 ч до операции. Вмешательство проводили под эндотрахеальным севофлюрановым наркозом. Под наркозом устанавливали зонд в желудок, эвакуировали содержимое. Выполнялась фиброгастроскопия, с помощью диафаноскопии на передней брюшной стенке выбирали точку для гастростомии, для инфильтрационной анестезии использовали 2 % раствор лидокаина в дозе 1,0 мл и осуществляли пункцию передней брюшной стенки и стенки желудка. Под контролем

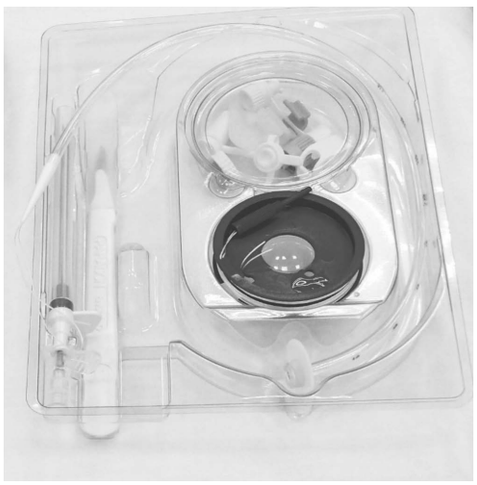


Рис. 1. Импортный одноразовый набор для установки чрескожной эндоскопической гастростомии с размером трубки 15 Fr
Fig. 1. Imported disposable percutaneous endoscopic gastrostomy insertion kit with tube size 15 Fr



Рис. 2. Катетер Пеццера с разработанным наконечником для проведения гастростомической трубки (патент RU № 2669483 C1)
Fig. 2. Pezzer's catheter with a developed tip for passing a gastrostomy tube (patent RU No. 2669483 C1)

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14459-65

эндоскопии через просвет иглы в просвет желудка вводили проводник (рис. 3), который захватывали биопсийными щипцами и вытягивали через рот наружу. К проводнику фиксировали гастростомическую трубку и протягивали за проводник через рот, пищевод, переднюю стенку желудка и переднюю брюшную стенку до упора внутренней прижимной пластинки трубки (рис. 4).

Затем наконечник на трубке отрезали и устанавливали наружную прижимную пластину. После этого выполнялась фиброгастроскопия для контроля расположения гастростомической трубки с внутренней прижимной пластинкой (рис. 5). Далее устанавливали внешние приспособления — зажим и пробку (рис. 6, 7).

На кролика надевали специальный бандаж, пробуждали и возвращали в виварий. Питание проводилось естественным путем, через гастростому 3 раза в день вводили воду. Первый кролик, которому выполнена ЧЭГ фирменным набором 15 Fr, умер в первые сутки после операции. При патологоанатомическом исследовании выявлено расхождение стенки желудка и передней брюшной стенки в области гастростомы, но явлений перитонита не было. Второму кролику наложена ЧЭГ с использованием в качестве гастростомической трубки катетера Пеццера 24 Fr со специальной насадкой. Диаметр катетера обусловлен размерами имевшейся металлической насадки длиной 5,0 см, максимальный внешний диаметр 0,8 см. Во время операции выявлен разрыв пищевода, кролик был выведен из эксперимента. Остальным четырем кроликами ЧЭГ выполняли с помощью многоразовых инструментов и катетера Пеццера 18 Fr. На 3D-принтере изготовлены насадки для проведения гастростомической трубки



Рис. 3. Введение проводника через просвет иглы в полость желудка под контролем гастроскопии
Fig. 3. The introduction of a guide through the lumen of the needle into the stomach cavity under the control of gastroscopy



Рис. 4. Вытягивание гастростомической трубки (катетер Пеццера) до упора внутренней прижимной пластинки под контролем гастроскопии
Fig. 4. Pulling the gastrostomy tube (Pezzer's catheter) to the stop of the internal pressure plate under the control of gastroscopy

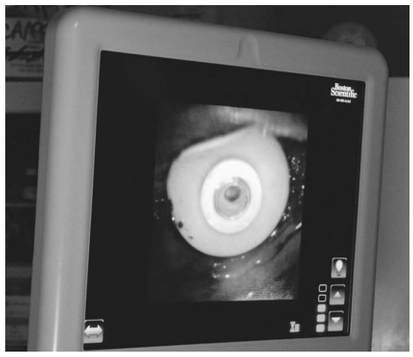


Рис. 5. Эндоскопический контроль стояния внутренней прижимной пластинки (фирменная гастростомическая трубка 15 Fr)
Fig. 5. Endoscopic control of standing of the internal pressure plate (branded gastrostomy tube 15 Fr)

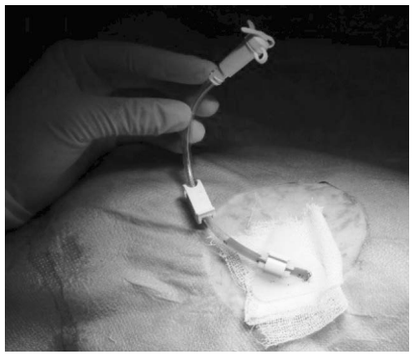


Рис. 6. Фирменная гастростомическая трубка (15 Fr) с установленными внешними утройствами
Fig. 6. Branded gastrostomy tube (15 Fr) with external devices installed

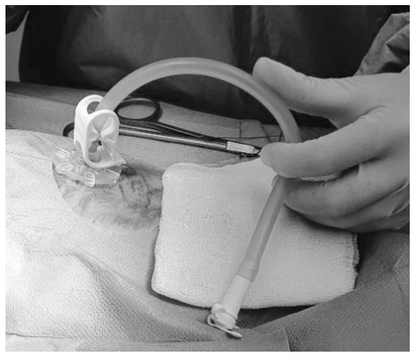


Рис. 7. Чрескожная эндоскопическая гастростомия, катетер Пеццера с внешними приспособлениями от фирменных наборов
Fig. 7. Percutaneous endoscopic gastrostomy, Pezzer's catheter with external devices from branded kits

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14459-65

с максимальным внешним диаметром 6 мм и длиной 4,0 см. Вместо стального тросика использована монофиламентная полипропиленовая нить. В одном случае на 4-е сутки после операции выявлено нагноение гастростомической раны, которое регрессировало на фоне местного лечения. Кролик был выведен из эксперимента на 16-е сутки после операции. При патологоанатомическом исследовании гастростома состоятельна, внутрибрюшных осложнений нет. В двух случаях кролики погибли на 7-е и 8-е сутки после операции от аспирационной пневмонии, гастростомы состоятельны, внутрибрюшных осложнений нет. В одном случае кролик погиб на 4-е сутки после операции от кишечной инфекции. При патологоанатомическом исследовании гастростома состоятельна, внутрибрюшных осложнений нет.

В процессе многократного повторения отработаны и изучены все этапы операции. При наложении ЧЭГ с помощью одноразового фирменного набора и с помощью катетера Пеццера со специальной насадкой существенной разницы в технике операции не зафиксировано. Фирменные гастростомические трубки имели штатные дополнительные устройства (наружная прижимная пластинка, крышка-коннектор), которые можно устанавливать и на катетер Пеццера соответствующего размера.

В процессе исследования разработана оригинальная наружная прижимная пластинка для фиксации гастростомической трубки (патент RU № 2759574 C1), которая успешно применена для катетеров Пеццера 18 Fr (рис. 8).

Простая конструкция обусловливает малую себестоимость и позволяет использовать ее с гастростомическими трубками различного диаметра. Прототип изготовлен из силикона, разрешенного для применения в пищевой промышленности.

Сообщений об опыте наложения ЧЭГ у кроликов в литературе не найдено. Размеры кроликов позволяют использовать их для обучения всем этапам ЧЭГ в педиатрии. Однако особенности их поведения и питания не позволяют полностью очистить желудок перед операцией. Поэтому визуализация эндоскопического этапа затруднена. Кроме того, возможно поступление пищевых масс через пункционное отверстие в стенке желудка. Это привело к нагноению мягких тканей вокруг гастростомы в одном случае.

Применять в качестве гастростомической трубки у реальных пациентов катетер Пеццера нельзя. Но использование наряду с фирменным набором для установки ЧЭГ многоразовых инструментов и катетера Пеццера со специальным наконечником позволяет значительно уменьшить себестоимость обучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симуляция выполнения всех этапов ЧЭГ на кроликах актуальна для обучения эндоскопистов и детских хирургов.



Рис. 8. Чрескожная эндоскопическая гастростомия, катетер Пеццера 18 Fr с разработанной наружной прижимной пластинкой (патент RU № 2759574 C1)
Fig. 8. Percutaneous endoscopic gastrostomy, 18 Fr Pezzer's catheter with a developed external pressure plate (patent RU No. 2759574 C1)

Многократное выполнение операции на животных позволяет изучить все ее этапы, проводить работу по улучшение техники операции и разработке новых устройств и приспособлений.

Разработанная наружная прижимная пластинка (патент RU № 2759574 C1) имеет конструкционные преимущества по сравнению со штатными фирменными приспособлениями и будет востребована в клинической практике после завершения испытаний и сертификации.

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.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9/12 от 11.09.2017).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' 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.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University (No. 9/12 from 11.09.2017).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. 3-е изд. доп. и перераб. Санкт-Петербург: Фолиант, 2009. 1008 с.
2. Гавщук М.В., Гостимский А.В., Багатурия Г.О., и др. Возможности импортозамещения в паллиативной медицине // Педиатр. 2017. Т. 9, № 1. С. 72–76. DOI: 10.17816/PED9172-76
3. Гавщук М.В., Гостимский А.В., Лисовский О.В., и др. Симуляционная учебная методика выполнения чрескожной эндоскопической гастростомии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020. Т. 179, № 6. С. 50–54. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-50-54
4. Гавщук М.В., Орел В.И., Лисовский О.В., и др. Сравнение различных способов гастростомии по объективным критериям // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5, № 1. С. 110–113. DOI: 10.56871/UTJ.2023.45.16.008
5. Завьялова А.Н., Гавщук М.В., Новикова В.П., и др. Анализ случаев гастростомии у детей по данным системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге // Вопросы диетологии. 2021. Т. 11, № 4. С. 15–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22
6. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В., и др. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей // Педиатр. 2017. Т. 8, № 6. С. 105–113. DOI: 10.17816/PED86105-113
7. Козлов Ю.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М., и др. Влияние лапароскопической гастростомии на возникновение гастроэзофагеального рефлюкса — результаты экспериментального исследования // Детская хирургия. 2017. Т. 21, № 3. С. 116–120. DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-3-116-120
8. Gauderer M.W.L., Ponsky J.L., Izant R.J. Jr. Gastrostomy without laparotomy. A percutaneous endoscopic technique // J Pediatr Surg. 1980. Vol. 15, No. 6. P. 872–875. DOI: 10.1016/S0022-3468(80)80296-X
9. Minard G. The history of surgically placed feeding tubes // Nutr Clin Pract. 2006. Vol. 21, No. 6. P. 626–633. DOI: 10.1177/0115426506021006626

REFERENCES

1. Vorontsov IM, Mazurin AV. *Propedevtika detskikh boleznei. 3rd edition.* Saint Petersburg: Foliant, 2009. 1008 p. (In Russ.)
2. Gavschuk MV, Gostimskii AV, Bagaturiya GO, et al. Import substitution possibilities in palliative medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;9(1):72–76. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED9172-76
3. Gavshchuk MV, Gostimskii AV, Lisovskii OV, et al. Simulation training technique for performing percutaneous endoscopic gastrostomy. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(6):50–54. (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-50-54
4. Gavshchuk MV, Orel VI, Lisovskii OV, et al. Comparison of different gastrostomy methods according to objective criteria. *University therapeutic journal*. 2023;5(1):110–113. (In Russ.) DOI: 10.56871/UTJ.2023.45.16.008
5. Zavyalova AN, Gavshchuk MV, Novikova VP, et al. Analysis of cases of gastrostomia in children according to the data of the system of compulsory health insurance in Saint Petersburg. *Nutrition*. 2021;11(4): 15–22. (In Russ.) DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22
6. Zavyalova AN, Gostimskii AV, Lisovskii OV, et al. Enteral nutrition in palliative medicine in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):105–113. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED86105-113
7. Kozlov YuA, Koval'skaya KA, Chubko DM, et al. The influence of laparoscopic gastrostomy on the development of gastroesophageal reflux — results of an experimental study. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;21(3):116–120. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-3-116-120
8. Gauderer MWL, Ponsky JL, Izant RJ Jr. Gastrostomy without laparotomy. A percutaneous endoscopic technique. *J Pediatr Surg*. 1980;15(6):872–875. DOI: 10.1016/S0022-3468(80)80296-X
9. Minard G. The history of surgically placed feeding tubes. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(6):626–633. DOI: 10.1177/0115426506021006626

ОБ АВТОРАХ

Максим Владимирович Гавщук, доцент, кафедра общей медицинской практики; ORCID: 0000-0002-4521-6361; e-mail: gavshuk@mail.ru
Василий Иванович Орел, д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО; ORCID: 0000-0001-6098-3449; e-mail: study@gpmu.org
Георгий Отарович Багатурия, д-р мед. наук, заведующий, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии им. проф. Ф.И. Валькера; ORCID: 0000-0001-5311-1802; e-mail: geobag@mail.ru
Олег Валентинович Лисовский, канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра общей медицинской практики; ORCID: 0000-0002-1749-169X; e-mail: oleg.lisovsky@rambler.ru

AUTHORS' INFO

Maksim V. Gavshchuk, Associate Professor, Department of General medical practice; ORCID: 0000-0002-4521-6361; e-mail: gavshuk@mail.ru
Vasiliy I. Orel, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO; ORCID: 0000-0001-6098-3449; e-mail: study@gpmu.org
Georgiy O. Bagaturiya, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy named after Professor F.I. Walker; ORCID: 0000-0001-5311-1802; e-mail: geobag@mail.ru
Oleg V. Lisovskii, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of General medical practice; ORCID: 0000-0002-1749-169X; e-mail: oleg.lisovsky@rambler.ru

ОБ АВТОРАХ

***Мария Дмитриевна Прудникова,** ассистент, кафедра общей медицинской практики; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-0863-1360; e-mail: may.gpma@gmail.com

Артем Владимирович Косулин, ассистент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии; ORCID: 0000-0002-9505-222X; e-mail: hackenlad@mail.ru

Анастасия Григорьевна Васильева, канд. мед. наук, доцент, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии; ORCID: 0000-0002-1515-3523; e-mail: vasilyeva-87@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Maria D. Prudnikova,** Assistant Lecturer, Department of General medical practice; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-0863-1360; e-mail: may.gpma@gmail.com

Artem V. Kosulin, Assistant Lecturer, Department of Operative surgery and topographic anatomy; ORCID: 0000-0002-9505-222X; e-mail: hackenlad@mail.ru

Anastasia G. Vasilieva, MD, PhD, Cand Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Operative surgery and topographic anatomy; ORCID: 0000-0002-1515-3523; e-mail: vasilyeva-87@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

- ✓ знание инструментов бережливого производства, особенно для организаторов здравоохранения,
- ✓ возможность использования бережливых технологий в медицинской практике,
- ✓ повышение квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.





Категория обучающихся:

руководители медицинских организаций, врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий» Педиатрического университета.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14467-72
Научная статья

Электроэнцефалографические корреляты латеральной дислокации при острой церебральной недостаточности

Е.А. Астахова [1], Т.В. Александрова [1], М.В. Александров [2, 3]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Дислокационный синдром характеризуется смещением срединных структур мозга и является следствием прогрессирующего увеличения внутричерепного объема при сосудистых катастрофах, черепно-мозговой травме, новообразованиях. Латеральная дислокация срединных структур приводит к их грубой дисфункции, а также к сдавлению корковых отделов, что обусловливает нарушения механизмов генерации биоэлектрической активности. При острой церебральной недостаточности в условиях сложности клинической симптоматики анализ изменений биоэлектрической активности головного мозга становится важной частью диагностики и прогноза течения критического состояния.

Цель — дать характеристику паттернов электроэнцефалограммы, регистрируемых у пациентов с латеральной дислокацией в остром периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта.

Материалы и методы. Основу работы составил анализ амплитудно-частотных параметров электроэнцефалограммы, зарегистрированных у 74 пациентов (52 мужчин, 22 женщины, средний возраст 53,3 ± 12,5 года), проходивших лечение в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. Причиной острой церебральной недостаточности в 42 случаях была черепно-мозговая травма, в 32 — инсульт по геморрагическому типу. Критерии включения: 1) латеральная дислокация более 4 мм по результатам компьютерной томографии; 2) уровень сознания «кома 1» или «кома 2»; 3) исход заболевания определялся в срок до 23 сут с момента травмы или инсульта. Благоприятным исходом закончились 24 наблюдения.

Результаты. У всех пациентов по результатам компьютерной томографии выявлено латеральное смещение структур мозга (*Me* 9 [6; 16] мм), но без признаков их сдавления или ущемления. Регистрируемые варианты электроэнцефалографий были разделены на три группы: 1) очаговые и диффузные нарушения без признаков устойчивой эпилептиформной активности высокого индекса, 30 %; 2) доминирование выраженных эпилептиформных нарушений, входящих в синдромологическую структуру бессудорожного эпилептического статуса, 59 %; 3) «биоэлектрическое молчание» мозга, 11 %. Паттерн церебральной инактивации регистрировался при максимальной степени дислокации. При благоприятном исходе острой церебральной недостаточности между тяжестью нарушений на ЭЭГ и степенью дислокации корреляционная связь практически отсутствовала. При неблагоприятных исходах дислокационный синдром был фактором, который определял тяжесть нарушений на ЭЭГ (r = 0,36). Анализ распределения благоприятных и неблагоприятных исходов течения церебральной недостаточности показал, что формирование бессудорожного эпилептического статуса не является однозначным предиктором неблагоприятного исхода (χ^2 = 0,589, p = 0,44).

Выводы. Таким образом, биоэлектрическая активность головного мозга, регистрируемая у пациентов с острой церебральной недостаточностью, осложненной латеральной дислокацией, отражает как общемозговые, так и очаговые изменения. У 60 % пациентов с латеральной дислокацией срединных структур мозга на электроэнцефалограмме формируются паттерны, соответствующие электрографической картине бессудорожного эпилептического статуса.

Ключевые слова: клиническая нейрофизиология; электроэнцефалография; критические состояния; острая церебральная недостаточность; дислокация мозга; черепно-мозговая травма; инсульт.

Как цитировать:
Астахова Е.А., Александрова Т.В., Александров М.В. Электроэнцефалографические корреляты латеральной дислокации при острой церебральной недостаточности // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 67–72. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14467-72

Рукопись получена: 02.06.2023 **Рукопись одобрена:** 26.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14467-72
Research Article

Electroencephalographic correlates of lateral dislocation in acute cerebral insufficiency

Ekaterina A. Astakhova [1], Tatyana V. Alexandrova [1], Mikhail V. Aleksandrov [2, 3]

[1] Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia;
[2] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3] Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Dislocation syndrome is characterized by a displacement of the median structures in brain and is a consequence of a progressive increase in intracranial volume in vascular accidents, traumatic brain injury, and neoplasms. Lateral dislocation of the median structures leads to their gross dysfunction, as well as to compression of the cortical sections, which leads to violations of the mechanisms of generation of bioelectrical activity. In acute cerebral insufficiency in conditions of scarcity of clinical symptoms, the analysis of changes in the bioelectrical activity of the brain becomes an important part of the diagnosis and prognosis of the course of a critical condition.

AIM: The aim of this study is to characterize the electroencephalography (EEG) patterns recorded in patients with lateral dislocation in the acute period of traumatic brain injury and hemorrhagic stroke.

MATERIALS AND METHODS: The work was based on the analysis of the EEG amplitude-frequency parameters recorded in 74 patients (52 men, 22 women, mean age 53.3 ± 12.5 years) who were treated at the Dzhanelidze Research Institute for Emergency Medicine. The cause of acute cerebral insufficiency in 42 cases was a traumatic brain injury, in 32 cases — a hemorrhagic stroke. Inclusion criteria: 1) lateral dislocation more than 4 mm according to the results of computed tomography; 2) level of consciousness Coma 1 or Coma 2; 3) the outcome of the disease was determined within 23 days from the moment of injury or stroke. 24 observations had a favorable outcome.

RESULTS: According to the results of computed tomography, lateral displacement of the brain structures (*Me* 9 [6; 16] mm) was revealed in all patients, but without signs of their compression or infringement. Recorded EEG variants were divided into three groups: 1) focal and diffuse disturbances without signs of persistent epileptiform activity of a high index (30%); 2) dominance of gross epileptiform disorders included in the syndromic structure of non-convulsive status epilepticus (59%); 3) isoelectric "silence" of the brain (11%). The degree of lateral dislocation reached its maximum values when registering the bioelectric "silence" pattern. With a favorable outcome of acute cerebral insufficiency, there was practically no correlation between the severity of EEG disturbances and the degree of dislocation. With unfavorable outcomes, dislocation syndrome was a factor that determined the severity of EEG disturbances (r = 0.36). An analysis of the distribution of favorable and unfavorable outcomes showed that the formation of non-convulsive status epilepticus complicates the course of acute cerebral insufficiency, but is not an unambiguous predictor of an unfavorable outcome (χ^2 = 0.589, p = 0.44).

CONCLUSIONS: Thus, the bioelectrical activity of the brain recorded in patients with acute cerebral insufficiency complicated by lateral dislocation, reflects both general cerebral and focal changes. In 60% of patients with lateral dislocation of the midline structures of the brain on the EEG, patterns are formed corresponding electrographic patterns of nonconvulsive status epilepticus.

Keywords: clinical neurophysiology; electroencephalography; EEG; critical conditions; acute cerebral insufficiency; brain dislocation; traumatic brain injury; stroke.

To cite this article:
Astakhova EA, Alexandrova TV, Aleksandrov MV. Electroencephalographic correlates of lateral dislocation in acute cerebral insufficiency. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):67–72. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14467-72

Received: 02.06.2023 **Accepted:** 26.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Латеральная дислокация представляет собой смещение срединных структур мозга относительно костных образований и образований твердой мозговой оболочки в результате увеличения внутричерепного объема [4, 11]. Поскольку кости черепа формируют нерастяжимое замкнутое пространство, дислокация мозга неизбежно возникает при неустраненном продолжающемся увеличении внутричерепного объема, например, при внутричерепных гематомах в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или сосудистых катастрофах [3, 9, 10].

Согласно доминирующей в современной нейрофизиологии таламической теории, характер суммарной ЭЭГ определяется активностью таламо-кортикальной системы, которая, в свою очередь, находится под модулирующим влиянием системы срединных структур мозга [1, 5, 6, 15]. При латеральной дислокации возникает грубая дисфункция срединных структур в результате их смещения, возникает компрессия различных отделов коры, нарушаются внутрицентральные взаимоотношения, что неизбежно приводит к существенному изменению процессов генерации биоэлектрической активности головного мозга [2, 7, 8]. У пациентов в критическом состоянии в условиях относительной однотипности объективной клинической симптоматики возрастает значение нейрофизиологических методов исследования состояния ЦНС. В этой связи представляется актуальным выполнение работы, направленной на изучение механизмов, лежащих в основе изменений процессов генерации ЭЭГ при латеральной дислокации у пациентов с острой церебральной недостаточностью.

Цель — дать характеристику паттернов ЭЭГ, регистрируемых у пациентов с латеральной дислокацией в остром периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ходе обследования и лечения в СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе 74 пациентов (52 мужчин, 22 женщины, средний возраст 53,3 ± 12,5 года). Причиной острой церебральной недостаточности в 42 случаях был диагностирован ушиб головного мозга тяжелой степени в результате травмы, в 32 — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу как осложнение гипертонической (21 человек) и аневризматической (11 человек) болезни. По локализации ОНМК разделялись на обширные внутримозговые, подоболочечные, вентрикулярные и смешанные. Объем кровоизлияния составлял от 30 до 130 мл. Благоприятным исходом с выходом на ясное сознание закончились 16 случаев ЧМТ и 8 — ОНМК.

Всем пациентам проводилась компьютерная томография (КТ) в срок от 1 до 12 сут с момента травмы или нарушения мозгового кровообращения. Пациентов включали в исследование на основании следующих критериев: 1) наличие латеральной дислокации более 4 мм по результатам КТ; 2) угнетение сознания до уровня комы 1 и 2 на момент регистрации ЭЭГ; 3) пациенты с определившимся исходом до 23 сут с момента травмы или инсульта (исходя из представлений о механизмах танатогенеза на разных сроках церебральной недостаточности). В исследование не входили пациенты: 1) с явными клиническими признаками вклинения и ущемления мозговых структур; 2) с обширными очагами деструкции мозга; 3) с сотрясением мозга; 4) старше 70 лет (для минимизации влияния фактора коморбидной патологии ЦНС).

Регистрация ЭЭГ выполнялась всем больным в течении суток после КТ. Регистрация биоэлектрической активности проводилась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-202-1» (ООО «Мицар», Россия). Электроды размещались в соответствии с системой «10–20». Полоса пропускания: фильтр высоких частот 0,5 Гц, фильтр низких частот 70 Гц. Длительность регистрации не менее 30 мин. Амплитудно-частотные характеристики анализировали с помощью программного обеспечения Data Studio (ООО «Мицар», Россия) в монополярных отведениях с усредненным взвешенным референтом и биполярных продольных отведениях.

В основу визуально-логического анализа ЭЭГ положены общепринятые критерии для выделения паттернов активности [1, 12, 15]. Изоэлектрическое «молчание» мозга диагностировалось при длительном (более 30 мин) устойчивом подавлении сигнала до уровня менее 2 мкВ и при отсутствии реактивных изменений на интенсивную внешнюю стимуляцию (звук, вспышки света, болевая стимуляция). К эпилептиформной активности относили следующие графоэлементы: периодические эпилептиформные разряды; ритмизированная дельта-активность (РДА) длительностью более 10 с; комплексы по типу «пик – медленная волна»; вспышки «острых» волн частотой более 12 Гц длительностью более 10 с (короткие потенциально иктальные разряды). Синдромальный диагноз бессудорожного эпилептического статуса (БЭСт) устанавливался при сочетании двух или более следующих критериев: 1) отсутствие сознания; 2) отсутствие развернутого судорожного синдрома; 3) регистрация на ЭЭГ устойчивого длительного паттерна эпилептиформной активности; 4) наличие малых моторных эквивалентов; 5) редукция эпилептиформной активности при внутривенном введении противоэпилептических средств [12, 13].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 17. Достоверность различий распределения в выборках оценивалась с помощью критерия согласия χ^2. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки сопряжения параметров выполнялся корреляционный анализ. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me [Q_1; Q_3].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14467-72

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент обследования у всех пациентов как с ОНМК, так и с ЧМТ клиническая картина церебральной недостаточности определялась синдромом угнетения сознания: кома 1 была диагностирована у 53 человек, кома 2 — у 21. На фоне выраженных общемозговых нарушений в 65,5 % случаев определялись отчетливые очаговые стволовые нарушения: плавающие движения глазных яблок, угнетение корнеального рефлекса, анизокория и расходящееся косоглазие. В связи с тяжестью состояния оценка других очаговых изменений не представлялась возможной.

У всех больных по результатам КТ выявлены нейровизуализационные признаки латерального смещения структур мозга относительно внутренних костных образований черепа и твердой мозговой оболочки в результате увеличения внутричерепного объема (*Me* 9 [6; 16] мм). Исходя из критериев включения признаков сдавления и ущемления мозговых структур не выявлено.

Регистрируемая у пациентов с острой церебральной недостаточностью биоэлектрическая активность отражала как общемозговые, так и очаговые изменения. По результатам паттерналистического и частотно-амплитудного анализа ЭЭГ когорта пациентов была разделена на несколько групп: 1) очаговые и диффузные нарушения без признаков БЭСт; 2) доминирование грубых эпилептиформных нарушений, сочетающихся с клиническими признаками БЭСт; 3) биоэлектрическое «молчание» мозга (см. таблицу).

Доля пациентов, у которых на ЭЭГ регистрировалось изоэлектрическое «молчание» мозга, составила 11 % от всех наблюдений (8 пациентов), из них у четверых была травма мозга, четверо с ОНМК. Обращало на себя внимание несоответствие между крайне тяжелым характером нарушений на ЭЭГ (подавление активности) и общей тяжестью церебральной недостаточности: в относительно ранние сроки (2–5 сут) состояние пациентов не оценивалось тяжелее, чем кома 2 согласно данным неврологического осмотра. В подгруппе пациентов с изоэлектрическим «молчанием» величина латеральной дислокации была наибольшей: 13,2 [10; 17] мм. Летальный исход в 7 наблюдениях наступил в течении ближайших суток с момента регистрации ЭЭГ, в одном — в течение 5 сут.

Непрерывная активность на ЭЭГ регистрировалась у 66 больных. В 44 (59 %) наблюдениях регистрировалась устойчивая латерализованная или генерализованная регулярная эпилептиформная активность. При оценке клинической картины не редко определялись

Таблица. Паттерны электроэнцефалограммы, регистрируемые у пациентов с латеральной дислокацией (абс.)
Table. EEG patterns recorded in patients with lateral dislocation (abs.)

Паттерн / Patterns			Благоприятный исход / Favorable outcome (*n* = 24)	Летальный исход / Lethal outcome (*n* = 50)
БЭСт (–) / Non-convulsive status epilepticus (–)	Очаговое «замедление» активности на стороне поражения / Focal «slowdown» of activity on the side of the lesion		6	16
БЭСт (+) / Non-convulsive status epilepticus (+)	Очаговое «замедление» активности на стороне поражения / Focal «slowdown» of activity on the side of the lesion	+ эпилептиформные разряды на стороне поражения / + epileptiform discharges on the affected side	2	8
		+ эпилептиформные разряды на контрлатеральной стороне / + epileptiform discharges on the contralateral side	2	2
		+ РДА на контрлатеральной стороне / + rhythmic delta activity on the contralateral side	4	4
		+ генерализованная РДА / + generalized rhythmic delta activity	4	4
	Генерализованные эпилептиформные разряды / Generalized epileptiform discharges		4	8
	Короткие потенциально иктальные разряды / Brief potentially ictal rhythmic discharges		2	–
Биоэлектрическое «молчание» мозга / Bioelectric «silence» of the brain			–	8

Примечание. БЭСт — бессудорожный эпилептический статус; РДА — ритмизированная дельта-активность.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14467-72

так называемые малые моторные эквиваленты судорожного синдрома: ритмические сокращения мимической мускулатуры, нистагм, сокращения мышц верхних конечностей и др. [12, 14]. При внутривенном введении по показаниям средств, обладающих противоэпилептической активностью (вальпроаты, тиопентал, пропофол), эпилептиформная активность полностью редуцировалась. Совокупность клинических проявлений (кома, отсутствие развернутого судорожного синдрома) и электрографических признаков позволила определить у больных в данной подгруппе наличие БЭСт. В 22 (30 %) случаях регистрировалось только очаговое замедление активности в проекции поражения коры головного мозга, которое нередко ассоциировалось с эпилептиформной активностью, однако отчетливые электрографические признаки БЭСт не выявлялись.

В подгруппе пациентов с непрерывной активностью на ЭЭГ летальный исход наступил в 42 наблюдениях, из них в 26 случаях течение церебральной недостаточности осложнялось формированием БЭСт (см. таблицу).

ВЫВОДЫ

1. При латеральной дислокации срединных структур мозга течение острой церебральной недостаточности в 60 % случаев осложнялось формированием бессудорожного эпилептического статуса.

2. При неблагоприятном течении острой церебральной недостаточности степень латеральной дислокации является фактором, определяющим тяжесть нарушений механизмов генерации суммарной биоэлектрической активности мозга (коэффициент корреляции 0,36).

3. Развитие бессудорожного эпилептического статуса при латеральной дислокации нельзя считать инвариантным предиктором неблагоприятного исхода острой церебральной недостаточности.

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 и их представителей на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' 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 patients for publication of relevant medical information

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров М.В., Иванов Л.Б., Лытаев С.А., и др. Электроэнцефалография / под ред. М.В. Александрова. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. 224 с.

2. Астахова Е.А., Александрова Т.В., Александров М.В. Особенности биоэлектрической активности головного мозга при латеральной дислокации / под ред. РАСФД. Москва: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 2022. 44 с.

3. Вознюк И.А., Савелло В.Е., Шумакова Т.А. Неотложная клиническая нейрорадиология. Инсульт: монография. Санкт-Петербург: Фолиант, 2016. 128 с.

4. Григорьева Е.В., Годков И.М., Полунина Н.А., Крылов В.В. Особенности гемодинамики интракраниальных аневризм // Нейрохирургия. 2013. № 3. С. 76–79.

5. Грищенко К.Н., Висмонт Ф.И. Патологическая физиология нервной системы: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2009. 24 с.

6. Дергунов А.В., Круглов В.А., Круглова М.А., Леонтьев О.В. Патологическая физиология нервной системы: учебное пособие. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. 94 с.

7. Дзенис Ю.Л., Свержицкис Р.Я., Долгополова Ю.Д. Дислокационный синдром и вклинение ствола мозга (обзор и первый опыт хирургического лечения при нетравматических внутримозговых гематомах больших полушарий) // Медицинские новости. 2020. № 7. С. 30–38.

8. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство. Москва: Медицина, 1997. 349 с.

9. Крылов В.В., Петриков С.С., Талыпов А.Э., и др. Современные принципы хирургии тяжелой черепно-мозговой травмы // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2013. № 4. С. 39–47.

10. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 488 с.

11. Фраерман А.П. Черепно-мозговая травма: учебное пособие для врачей. Нижний Новгород: Нижегородская ГМА, 2011. 108 с.

12. Hirsch L.J., Fong M.W.K., Leitinger M., et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version // J Clin Neurophysiol. 2021. Vol. 38, No. 1. P. 1–29. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000806

13. Luders H.O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia: WB Saunders, 2000. 203 p.
14. Niedermeyer E., Lopes da Silva F.H. Electroencephalography. Basis, principles, clinical applications related fields. Philadelphia-Baltimore; New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. 1309 p.
15. Sutter R., Kaplan P.W. Electroencephalographic patterns in coma: When things slow down // Epileptologie. 2012. Vol. 29. P. 201–209.

REFERENCES

1. Aleksandrov MV, Ivanov LB, Lytaev SA, et al. *Ehlektroehntsefalografiya*. Ed. by M.V. Aleksandrov. Saint Petersburg: SpetsLit, 2020. 224 p. (In Russ.)
2. Astakhova EA, Aleksandrova TV, Aleksandrov MV. *Osobennosti bioehlektricheskoi aktivnosti golovnogo mozga pri lateral'noi dislokatsii*. Ed. by RASFD. Moscow: Izdatel'stvo FGAOU VO Pervyi MGMU im. I.M. Sechenova Minzdrava Rossii, 2022. 44 p. (In Russ.)
3. Voznyuk IA, Savello VE, Shumakova TA. *Neotlozhnaya klinicheskaya neiroradiologiya. Insul't: monografiya*. Saint Petersburg: Foliant, 2016. 128 p. (In Russ.)
4. Grigorieva EV, Godkov IM, Polunina NA, Krylov VV. The features of cerebral aneurysms hemodynamics. *Russian journal of neurosurgery*. 2013;(3):76–79. (In Russ.)
5. Grishchenko KN, Vismont FI. *Patologicheskaya fiziologiya nervnoi sistemy: uchebno-metodicheskoe posobie*. Minsk: BGMU, 2009. 24 p. (In Russ.)
6. Dergunov AV, Kruglov VA, Kruglova MA, Leont'ev OV. *Patologicheskaya fiziologiya nervnoi sistemy: uchebnoe posobie*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. 94 p. (In Russ.)
7. Dzenis YuL, Sverzickis RJ, Dolgopolova JD. Dislocation syndrome and brainstem herniation (review and first experience surgical treatment for nontraumatical intracerebral haematomas in large hemispheres). *Meditsinskie novosti*. 2020;(7):30–38. (In Russ.)
8. Kryzhanovskii GN. *Obshchaya patofiziologiya nervnoi sistemy: rukovodstvo*. Moscow: Meditsina, 1997. 349 p. (In Russ.)
9. Krylov VV, Petrikov SS, Talypov AE, et al. Modern principles of surgery severe craniocerebral trauma. *Russian Sklifosovsky Journal of "Emergency Medical Care"*. 2013;(4):39–47. (In Russ.)
10. Likhterman LB. *Cherepno-mozgovaya travma. Diagnostika i lechenie*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 488 p. (In Russ.)
11. Fraerman AP. *Cherepno-mozgovaya travma: uchebnoe posobie dlya vrachei*. Nizhny Novgorod: Nizhegorodskaya GMA, 2011. 108 p.
12. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1–29. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000806
13. Luders HO, Noachtar S. *Atlas and classification of electroencephalography*. Philadelphia: WB Saunders, 2000. 203 p.
14. Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. *Electroencephalography. Basis, principles, clinical applications related fields*. Philadelphia-Baltimore; New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. 1309 p.
15. Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic patterns in coma: When things slow down. *Epileptologie*. 2012;29:201–209.

ОБ АВТОРАХ

***Екатерина Андреевна Астахова,** врач функциональной диагностики отделения клинической нейрофизиологии;
адрес: Россия, Санкт-Петербург, 192242, Будапештская ул., д. 3;
ORCID: 0009-0004-8538-5348; e-mail: katastakhva@gmail.com

Татьяна Викторовна Александрова, канд. мед. наук,
врач функциональной диагностики, заведующая отделением клинической нейрофизиологии;
ORCID: 0000-0001-6745-665X; eLibrary SPIN: 3551-5282;
e-mail: tata-al@yandex.ru

Михаил Всеволодович Александров, д-р мед. наук,
профессор, заведующий отделением клинической нейрофизиологии РНХИ им. проф. А.Л. Поленова; заведующий кафедрой нормальной физиологии; ORCID: 0000-0002-9935-3249;
eLibrary SPIN: 5452-8634; e-mail: mdoktor@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Ekaterina A. Astakhova,** Doctor of functional diagnostics,
Department of clinical neurophysiology;
address: 3 Budapeshtsckaya st., 192242, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0009-0004-8538-5348; e-mail: katastakhva@gmail.com

Tatyana V. Aleksandrova, MD, PhD,
Doctor of functional diagnostics, Head of the Department of Clinical Neurophysiology; ORCID: 0000-0001-6745-665X;
eLibrary SPIN: 3551-5282; e-mail: tata-al@yandex.ru

Mikhail V. Aleksandrov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of Clinical Neurophysiology Department, Polenov Neurosurgical Institute; Head of the Department of Normal Physiology;
ORCID: 0000-0002-9935-3249; eLibrary SPIN: 5452-8634;
e-mail: mdoktor@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14473-83
Научная статья

Условия и объемы оказания медицинских услуг в сфере охраны репродуктивного здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга в 2020–2021 гг.

М.Ф. Ипполитова [1, 2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Городской центр охраны репродуктивного здоровья подростков «Ювента», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Охрану репродуктивного здоровья детей и подростков, имеющего тенденцию к ухудшению за последнее десятилетие, обеспечивают врачи — акушеры-гинекологи, для несовершеннолетних и врачи — урологи-андрологи детские, как на базе детских городских поликлиник, женских консультаций, перинатальных центров, в центрах охраны репродуктивного здоровья подростков при детских поликлиниках, так и в самостоятельных центрах охраны репродуктивного здоровья подростков. В период 2020–2021 гг. проведен аудит условий, объемов и качества оказания медицинских услуг в сфере охраны репродуктивного здоровья детей (0–9 лет) и подростков (10–17 лет включительно) во всех административных районах Санкт-Петербурга. Применен алгоритм, разработанный главным внештатным специалистом по гинекологии детского и юношеского возраста Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга при участии специалистов Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской центр охраны репродуктивного здоровья подростков „Ювента“» на основе требований порядков оказания медицинской помощи по профилям «акушерство и гинекология» и «детская урология-андрология». На основе результатов аудита предполагалось разработать рекомендации по оптимизации служб охраны репродуктивного здоровья у детей и подростков Санкт-Петербурга. Структура и объем деятельности служб охраны репродуктивного здоровья детей и подростков в разных административных районах города существенно различается. Это обусловлено игнорированием единых требований, предусмотренных нормативными документами, и отсутствием единой методологии формирования этих служб. В ситуации неуклонного нарастания количества посещений, особенно с профилактической целью, учреждения демонстрируют различный уровень эффективности своей деятельности. Самостоятельные кабинеты врача акушера-гинеколога для несовершеннолетних не обеспечивают в полной мере все аспекты охраны репродуктивного здоровья и ориентированы, прежде всего, на работу с детьми препубертатного возраста. Центры охраны репродуктивного здоровья подростков являются высоко востребованными и предпочтительными для оказания комплексной медико-психолого-социальной помощи подросткам. Структура служб охраны репродуктивного здоровья детей и подростков в каждом административном районе города должна быть представлена как кабинетами врача акушера-гинеколога для несовершеннолетних, кабинетами врача уролога-андролога детского, так и 15 центрами охраны репродуктивного здоровья подростков. Неотложной задачей следует считать формирование системы профессиональной подготовки врачей — акушеров-гинекологов для работы с детьми и подростками, врачей — урологов-андрологов детских. Разработаны конкретные рекомендации по оптимизации служб охраны репродуктивного здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: центр охраны репродуктивного здоровья подростков; подростки; репродуктивное здоровье; профилактический медицинский осмотр; акушер-гинеколог для несовершеннолетних.

Как цитировать:
Ипполитова М.Ф. Условия и объемы оказания медицинских услуг в сфере охраны репродуктивного здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга в 2020–2021 гг. // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 73–83. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14473-83

Рукопись получена: 20.06.2023 **Рукопись одобрена:** 21.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14473-83
Research Article

Analysis of the activities of the reproductive health protection system of children and adolescents of Saint Petersburg in 2020–2021

Marina F. Ippolitova [1, 2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] City Center for Adolescent Reproductive Health "Juventa", Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The quality of the reproductive potential of children and adolescents in St. Petersburg has not shown positive dynamics in the last decade. The reproductive health of this contingent is provided by the offices of an obstetrician-gynecologist for minors and a pediatric urologist-andrologist. They operate with varying effectiveness, both as independent structures and as subdivisions of adolescent reproductive health centers, more often on the basis of children's polyclinics or women's consultations. Analysis of monitoring data on conditions and volumes of medical services in the field of reproductive health of children and adolescents. The algorithm developed by the specialists of the City Center for Reproductive Health "Juventa" was applied based on the requirements of the procedures for providing medical care in the profile of obstetrics and gynecology, pediatric urology-andrology. The structure and scope of activities of reproductive health services for children and adolescents in different administrative districts of the city varies significantly. This is due to the disregard of uniform requirements stipulated by regulatory documents and the lack of a unified methodology for the formation of these services. In a situation of a steady increase in the number of visits, especially for preventive purposes, institutions demonstrate a different level of efficiency of their activities. Independent offices of an obstetrician-gynecologist for minors do not fully provide all aspects of reproductive health protection and are primarily focused on working with prepubescent children. Reproductive health centers are highly sought after and preferred for providing comprehensive medical, psychological and social assistance to adolescents. The structure of reproductive health services for children and adolescents in each administrative district of the city should be represented both by the offices of an obstetrician-gynecologist for minors, and necessarily by centers for the protection of adolescent reproductive health. An urgent task should be considered the formation of a system of professional training of gynecologists to work with children and adolescents.

Keywords: center for reproductive health of adolescents; adolescents; reproductive health; preventive medical examination; gynecologist for minors.

To cite this article:
Ippolitova MF. Analysis of the activities of the reproductive health protection system of children and adolescents of Saint Petersburg in 2020–2021. *Pediatrician. (St. Petersburg).* 2023;14(4):73–83. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14473-83

Received: 20.06.2023 **Accepted:** 21.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал подрастающего поколения служат фактором национальной безопасности страны. Благодаря реализации Национальных программ в социальной сфере, достигнуты значимые результаты. В соответствии с данными Федеральной службы государственной статистики (Росстат), положительные тенденции последнего десятилетия проявляются в постоянном снижении смертности: материнской и младенческой, детей всех возрастов от всех причин. За 5 лет с 2017 по 2021 г. в России количество прерываний беременности у несовершеннолетних 15–17 лет снизилось почти на 27,9 % — с 4865 до 3507 [6, 7].

Тем не менее прослеживаются и негативные тенденции. Суммарный коэффициент рождаемости (число родившихся детей в расчете на 1 женщину) в Российской Федерации (РФ) с 2015 по 2022 г. уменьшился с 1,78 до 1,42. В Санкт-Петербурге эти показатели ниже — соответственно 1,59 и 1,28[1]. При этом, по прогнозам Росстата, в ближайшие 10 лет положительной динамики не ожидается. В перспективе неизбежно уменьшение численности детей 0–15 лет. По данным Росстата, к 2035 г. их может стать меньше на 5–10 млн человек. Количество лиц в возрасте 25–35 лет, формирующих основной репродуктивный потенциал, с 2010 по 2022 г. уменьшилось с 25 123 тыс. до 22 489 тыс. человек.

Это одна из серьезных причин неуклонного снижения рождаемости с 2015 до 2022 г. на 636 тыс. человек[2] [11].

Снижается ценность института семьи. Количество браков в Российской Федерации с 2010 до 2022 г. уменьшилось в 1,2 раза (с 1 215 066 до 1 053 756). Количество разводов сохраняется высоким. За последние 10 лет оно держится на уровне около 600 тыс. Удельный вес детей, рожденных с массой тела менее 2500 г, в РФ и Санкт-Петербурге за последние годы составляет около 6,0 %[3]. Родилось детей (массой тела 1000 г и более) больными или заболели в периоде новорожденности в 2020 г. 433,5 тыс. человек. Это составляет 30,9 % от числа детей, родившихся живыми. В 1980 г. таких детей было почти в 4 раза меньше — 7,9 % [1].

Распределение детей РФ по группам здоровья остается достаточно стабильным. В 2021 г. I группу здоровья имели 27,9 %, II — 56,3 %, III — 13,2 %, IV — 0,6 %, V — 2,0 % детей [5, 11]. Показатели Санкт-Петербурга вызывают меньший оптимизм: I группа здоровья — 10,8 %, II — 67,1 %, III — 19,6 %, IV — 0,4 %, V — 2,1 % детей[4]. Доля детей в возрасте до 18 лет, имеющих плохое и очень плохое состояние здоровья (в процентах к общему числу детей в соответствующей группе), за последние 5 лет в РФ составила 0,7–1,2 % [1].

Отмеченные тенденции напрямую определяют состояние репродуктивного потенциала детей. Уровень поражения репродуктивной сферы по результатам диспансеризации подростков 15–17 лет Санкт-Петербурга в 2010–2015 гг. составлял у юношей 11,6–16,1 %, у девушек — 15,2–20,1 % [8]. По данным годовых отчетов врачей — акушеров-гинекологов и урологов-андрологов детских Санкт-Петербурга за 2017–2022 гг., по результатам диспансеризации подростков 15–17 лет уровень поражения репродуктивной сферы снизился в сравнении с 2010–2015 гг. и составил у юношей 6,1–11,2 %, у девушек — 9,7–15,9 %.

Современная эффективная система охраны репродуктивного здоровья детей и подростков должна интегрировать лечебно-профилактическую и медико-социальную деятельность, а также пропаганду ответственного родительства.

В 2022 г. в Санкт-Петербурге принята Концепция развития медицинской и социальной помощи детям, матерям и семьям, воспитывающим детей[5]. Она предусматривает определение приоритетных направлений и способов обеспечения в среднесрочной перспективе (2022–2025) устойчивого снижения числа абортов, материнской и младенческой смертности, роста рождаемости, укрепления репродуктивного здоровья населения.

В соответствии с Планом мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи, направленной на укрепление репродуктивного здоровья населения Санкт-Петербурга на 2020–2021 гг. [2], главным внештатным специалистом по гинекологии детского и юношеского возраста Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга при участии специалистов Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской центр охраны репродуктивного здоровья подростков „Ювента“» проведен аудит условий и объемов оказания медицинских услуг в сфере охраны репродуктивного здоровья детей и подростков. Алгоритм аудита «Критерии экспертной оценки организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь подросткам, с целью охраны репродуктивного здоровья» складывался из анализа представленных данных статистической отчетности и непосредственной экспертной оценки условий оказания медицинской помощи и эффективности деятельности 34 кабинетов акушеров-гинекологов и урологов-андрологов детских (Кабинеты) и 15 Центров охраны репродуктивного здоровья подростков (ЦОРЗП) административных районов Санкт-Петербурга.

Оценивали следующие показатели: соответствие укомплектованности штатного расписания структуре и численности прикрепленного населения; организационные

[1] ФСН № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2021 г. Санкт-Петербург.

[2] Там же.

[3] Там же.

[4] Там же.

[5] «Концепция дальнейшего развития медицинской и социальной помощи матерям, детям и семьям, воспитывающим детей» Правительства Санкт-Петербурга от 11.02.2022 № 10-18-442/22-0-1.

формы оказания помощи детям 0–9 лет и подросткам 10–17 лет включительно; степень готовности ЦОРЗП и самостоятельных Кабинетов к полноценной деятельности; условия для работы специалистов и пребывания пациентов; соответствие помещений Кабинетов и ЦОРПЗ требованиям Порядка 1130н[6]; наличие утвержденных алгоритмов и клинических рекомендаций по профилю специалистов; диспансерное наблюдение; эффективность и качество профилактической работы, включая соблюдение требований к проведению профилактических медицинских осмотров (ПМО), просветительскую деятельность; реализацию мер комплексной поддержки несовершеннолетних беременных; удельный вес посещений с профилактической целью, соблюдение требований Порядка № 1130н по видам оказываемых услуг. Оценка организации также включала наличие медицинских организаций, в перечень лицензированных видов деятельности которой входит «акушерство и гинекология» и «детская урология-андрология», занятых в организации профилактической работы среди подростков; ЦОРЗП; структуры, целевым образом занятой охраной репродуктивного здоровья подростков. Для оценки использовали балльную систему, равную 1 баллу (соответствие) или 0 баллов (несоответствие).

Соответствие суммарных значений определяли по созданию структуры, целевым образом занятой охраной репродуктивного здоровья подростков, которая находится на этапе подбора персонала, лицензирования, реализации, проектирования, рассмотрения руководством субъекта.

Учитывали возможность получения бесплатной медицинской услуги пациентами, в возрасте с 10 до 17 лет включительно; наличие места для ожидания приема специалистов, для лиц в возрасте от 10 до 17 лет включительно; наличие выделенного стационарного номера телефона для работы с подростками; наличие интернет-соединения, контактного адреса электронной почты (e-mail); наличие собственной страницы/сайта в сети интернет; суммарное время приема специалистов в выделенной структуре (не менее 80 ч в неделю); возможность проведения профилактической работы и групповых занятий с подростками на базе выделенной структуры; отдельный вход для подростков; количество выделенных ставок врачебного персонала (согласно утвержденному штатному расписанию) физических лиц, трудоустроенных на ставках врачебного персонала составляет не менее 2; количество выделенных в ЦОРЗП ставок (согласно утвержденному штатному расписанию) психологов / медицинских психологов / психотерапевтов, социальных педагогов — не менее 1. Учитывали наличие утвержденных алгоритмов, протоколов и клинических рекомендаций по профилю специалистов, алгоритмов групповых занятий, семинаров и тренингов для подростков, в разработке которых приняли участие сотрудники ЦОРЗП; проведение ПМО лицам в возрасте от 10 до 17 лет включительно; бесплатное распространение барьерных контрацептивов для подростков; наличие тематических печатных материалов для выдачи пациентам, реализацию бесед перед ПМО. Учитывали организацию вакцинации подростков против вируса папилломы человека, реализацию мер комплексной поддержки несовершеннолетних беременных, возможность забора материала и выполнения методов лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем у подростков, в условиях ЦОРЗП; наличие диспансерной группы у врача — акушера-гинеколога, уролога-андролога детского.

МОДЕЛИ СЛУЖБ ОХРАНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»[7] предусмотрены два варианта первичной специализированной медико-санитарной помощи несовершеннолетним с целью профилактики, диагностики и лечения гинекологических заболеваний: Кабинеты в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям, и ЦОРЗП. Медицинскую помощь по профилю «урология-андрология детская» оказывают Кабинеты в составе детских городских поликлиник (отделений) [3, 4] .

Организация ЦОРЗП и Кабинетов, их количество и мощность определяются в соответствии с особенностями и потребностями субъектов Российской Федерации и в соответствии с рекомендуемыми штатными нормативами — 1 должность врача акушера-гинеколога для несовершеннолетних (по оказанию медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических условиях) в Кабинете и 1,25 должности на 10 000 детского населения — в ЦОРЗП. Специалисты, работающие в этих структурах, должны иметь подготовку по особенностям формирования репродуктивной системы и течения гинекологической патологии у детей. Различия этих двух форм состоят в обслуживаемых контингентах, штатном расписании, направлениях и объемах работы. Кабинеты оказывают помощь детям всех возрастов (0–17 лет включительно), а ЦОРЗП — только подросткам 10–17 лет включительно обоего пола. Необходимость ЦОРЗП объясняется биопсихосоциальными особенностями подростков, определяющими формирование их репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала [4].

В задачи Кабинета входят мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний и состояний, медицинской реабилитации, формированию здорового образа жизни у девочек с рождения до достижения ими 18 лет [10].

[6] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“».

[7] Там же.

Предусмотрено: комплексное обследование, ведение и диспансеризация несовершеннолетних с гинекологическими заболеваниями, нарушением полового развития и патологией молочных желез при наличии сопутствующих экстрагенитальных, в том числе эндокринных, заболеваний с привлечением профильных специалистов по соответствующим специальностям; профилактика инфекций, передаваемых половым путем, включая ВИЧ-инфекцию; профилактика возникновения непредвиденной беременности (воздержание, контрацепция); санитарно-гигиеническое просвещение несовершеннолетних, их родителей или иных законных представителей и специалистов организаций среднего и профессионального среднего образования по вопросам коррекции навыков интимной гигиены, усвоение стереотипа здорового образа жизни и ответственного отношения к репродуктивному здоровью; первичная профилактика онкологических заболеваний половых органов [2, 10]. Очевидно, что столь широкий круг задач сложно решить силами одного врача — акушера-гинеколога или уролога-андролога детского.

Функции деятельности ЦОРЗП значительно шире. ЦОРЗП обеспечивает профилактическую и организационно-методическую работу, оказывает консультативную, лечебно-диагностическую, восстановительную и социально-психологическую, а также юридическую помощь подросткам, направленную на сохранение их репродуктивного здоровья. Важным направлением деятельности ЦОРЗП является преемственность в работе с другими службами здравоохранения, а также межведомственное взаимодействие с органами социальной защиты, образования, молодежной политики и другими организационными структурами в области сохранения и укрепления репродуктивного здоровья подростков, медико-социальной реабилитации и пропаганды ответственного репродуктивного поведения. Основой деятельности ЦОРЗП является комплексная медико-психолого-социальная помощь на территории одной медицинской организации.

Для оценки эффективности деятельности этих служб важно, что управление деятельностью Кабинета осуществляет руководитель подразделения медицинской организации, в составе которого он создан (в детской поликлинике, женской консультации, перинатальном центре и др.). Такой администратор, как правило, не является специалистом в области гинекологии детского и юношеского возраста, урологии-андрологии. Соответственно показатели работы будут в значительной степени определяться квалификацией, мотивацией и ответственностью непосредственно врача — акушера-гинеколога, уролога-андролога детского Кабинета. Руководителем (заведующим) ЦОРЗП назначается специалист, знающий специфику охраны репродуктивного здоровья подростков и способный грамотно организовать командную работу подчиненного персонала.

Административные районы Санкт-Петербурга существенно различаются по численности детского населения. Так, в 2021 г. количество детей 0–17 лет в Кронштадтском районе составило 8074, в Приморском районе в 12,9 раза больше — 104 361 человек. Вполне очевидно, что выбор форм оказания медицинской помощи должен базироваться и на этих показателях.

В настоящее время службу охраны репродуктивного здоровья подростков Санкт-Петербурга составляют 60 Кабинетов, из них: 36 самостоятельных кабинетов гинекологии детей и подростков (33 — в детских городских поликлиниках, 2 — в женских консультациях, 1 — в консультативно-диагностическом центре) и 24 кабинета — в ЦОРЗП. Общее количество специализированных кабинетов урологов-андрологов детских в детских поликлиниках и ЦОРЗП — 55. Еще 8 структурных подразделений (Отделение) частично соответствуют критериям ЦОРЗП (центр «Подросток и семья», отделение медико-социальной помощи, консультативно-диагностический центр для детей подросткового возраста). Примечательно, что ЦОРЗП есть в небольших по численности детского населения районах (Петроградский, 16 137 детей) и отсутствуют в самом крупном — Приморском районе города.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ СИСТЕМЫ ОХРАНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

По данным Управления Федеральной службы государственной статистики по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, количество детей в возрасте 0–17 лет включительно (девочек и мальчиков) с 2016 по 2021 г. в Санкт-Петербурге постоянно увеличивалось — с 821 979 до 963 262 (более чем на 141 тыс.) человек [13].

По данным годовых статистических отчетов врачей акушеров-гинекологов, обслуживающих детское население в возрасте 0–17 лет включительно, и урологов-андрологов детских во всех медицинских организациях города, оказывающих первичную медико-санитарную помощь подросткам в амбулаторных условиях, в 2021 г. выделено 88,0 ставок врачей акушеров-гинекологов, из которых укомплектовано 82,7 % (72,75 ставок занято, число физических лиц — 76). Большинство врачей акушеров-гинекологов — 72 человека (94,7 %) — прошли повышение квалификации по гинекологии детского и юношеского возраста. По профилю «урология-андрология детская» выделено 47,5 ставок врачей детских урологов-андрологов, которые обеспечены на 84,2 %.

Число должностей врачей — акушеров-гинекологов в подразделениях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, ежегодно увеличивалось пропорционально возрастанию численности девочек. Вместе с тем потребность в услугах по репродуктивному здоровью несовершеннолетних существенно опережает прогнозируемую на основе темпов роста численности

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14473-83

детского населения. Количество посещений в расчете на одну ставку врача возрастает (табл. 1).

При этом количество зарегистрированных заболеваний на фоне возрастания численности населения осталось неизменным (соответственно 36 708 и 36 422 случаев), а количество заболеваний, выявленных впервые в жизни, даже снизилось на 5,1 %. Возможно, это связано с увеличением количества посещений, особенно с профилактической целью. Также очевидно, что просто количественное увеличение числа врачей — акушеров-гинекологов при значительно возросшей нагрузке не привело к улучшению качества оказываемой помощи.

Еще одним из факторов, влияющим на качество оказываемой медицинской помощи, могут быть различия возможностей и задач Кабинетов и ЦОРЗП. В связи с этим представлялась важной сравнительная оценка деятельности этих структур. Учреждения различаются по обслуживаемому контингенту, соответствию требований помещений нормативным документам, укомплектованности специалистами (табл. 2).

Таблица 1. Динамика роста численности детского населения Санкт-Петербурга 0–17 лет и посещений врача – акушера-гинеколога, абс., %
Table 1. Dynamics of growth of the number of children Saint Petersburg aged 0–17 years and visits to an obstetrician-gynecologist, abs., %

Показатель / Indicator	Годы / Years					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Численность населения (девочки), количество / Population size (girls)	399451	419686	437200	449530	460566	468162
Динамика численности населения, % / Population dynamics, %	100	105,1	109,5	112,5	115,3	117,2
Количество посещений акушера-гинеколога / Number of visits to an obstetrician-gynecologist dynamics of visits	126711	123938	201679	152321	149889	215089
Динамика посещений, % / Dynamics of visits, %	100	97,8	159,2	120,2	118,3	169,7
В том числе посещений с профилактической целью / Including visits for preventive purposes	43818	49575	88697	53281	76280	108840
Динамика посещений с профилактической целью, % / Dynamics of visits, %	100	113,1	202,4	121,6	174,1	248,4

Таблица 2. Общая характеристика вариантов служб охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних в Санкт-Петербурге
Table 2. General characteristics of options for juvenile reproductive health services in Saint Petersburg

Структурное подразделение / Structural subdivision	Доля обращений в разбивке по возрастным группам, % / Percentage of hits by age group, %			Соответствие помещений, % / Compliance of premises, %		Наличие в штатном расписании, % / Availability in the staffing table,%	
	0–17 лет / years	0–9 лет / years	10–17 лет / years	СанПИН* / SanPIN	Порядку № 1130н** / Order No. 1130n	детского уролога-андролога / pediatric urologist-andrologist	психолога / psychologist
Кабинет / Office	36,3	76,4	23,6	64,7	35,2	–	–
Центр охраны репродуктивного здоровья подростков / Adolescent Reproductive Health Center	63,7	–	100,0	100	100	100	100

*СанПИН — Санитарные правила и нормы. **Порядок 1130н — Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“».
*SanPIN — Sanitary Rules and Norms. **Order 1130n — Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 20, 2020 No. 1130n “On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile “obstetrics and gynecology”.

Таблица 3. Особенности организации деятельности различных вариантов служб охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних Санкт-Петербурга
Table 3. Features of the organization of the activities of various variants of juvenile reproductive health services

Структурное подразделение-/ Structural subdivision	ПМО* на базе службы, % / Preventive medical examinations are carried out on the basis of the service, %	ПМО в ОО**, % / Preventive medical examinations are carried out in educational organizations,%	Выполнение всех требований ПМО, % / All the requirements of preventive medical examinations have been met, %	Охват диспансерным наблюдением после ПМО, % / Coverage of dispensary observation after medical examinations, %		
				полностью / completely	частично / partly	отсутствует / absent
Кабинет / Office	12,5	87,5	38,5	–	57,1	42,9
Отделение / Department	85,7	14,3	66,7	85,7	–	14,3
Центр охраны репродуктивного здоровья подростков / Adolescent Reproductive Health Center	100	–	100	85,7	–	14,3

ПМО — профилактические медицинские осмотры. **ОО — образовательные организации.

Соответствуют по оснащению Порядку № 1130н лишь 18 (52,9 %) из 34 осмотренных подразделений медицинских организаций. Только в 8 административных районах в рамках подразделения обеспечивается доступность ультразвуковых методов диагностики, лишь 22 (64,7 %) из 34 осмотренных структур оснащены кольпоскопом. Обеспечивают диагностику полного спектра инфекций, передаваемых половым путем, в том числе онкогенных штаммов вируса папилломы человека, — 23 (67,6 %) из 34 структур. Готовы обеспечить требования к проведению и объему профилактического медицинского осмотра несовершеннолетних врачом акушером-гинекологом согласно Приказу № 514н[8] 24 (70,6 %) из 34 прошедших аудит подразделений медицинских организаций. В большей мере такими возможностями обладают ЦОРЗП (табл. 3).

Работа с диспансерной группой, формируемой в ходе лечебно-диагностической работы, должным образом проводится только в 19 (55,9 %) из 34 осмотренных подразделений медицинских организаций. Характерными дефектами являются отсутствие активного диспансерного наблюдения за пациентами, отнесенными к III, IV, V группам здоровья по результатам профилактических медицинских осмотров. Диспансерная группа не содержит полного перечня патологических состояний и гинекологических заболеваний.

Несмотря на дефекты в формировании диспансерной группы, результаты лечебно-оздоровительной работы вызывают оптимизм. Количество девочек всех возрастных групп, снятых с диспансерного учета по выздоровлению, за последние годы неуклонно увеличивается с 33,1–34,3 % в 2017 г. до 79,5–86,0 % — в 2021 г.

[8] Приказ Минздрава России от 10 августа 2017 г. № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ РАБОТА

Примечателен рост количества посещений с профилактической целью, что отражает интерес несовершеннолетних к сохранению репродуктивного здоровья. Их удельный вес в структуре посещений детских урологов-андрологов составил 48,5–58,4 %. В 2021 г. число случаев обращений юношей за советом о любой контрацепции составило 2639, консультаций по вопросам сексуального поведения — 3436. Девушки проявляют больший интерес к вопросам сохранения репродуктивного здоровья. Консультацию по вопросам контрацепции получил 7441 человек, сексуального поведения — 13 317, что выше аналогичного показателя 2020 г. на 23,8 % (табл. 4).

Примечательно, что на фоне существенного увеличения консультаций по различным вопросам сексуального поведения, количество девушек, применяющих контрацепцию, снизилось. Возможно, это обусловлено повышением ответственного репродуктивного поведения. По данным исследования Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. опыт половой жизни в 15-летнем возрасте имели 44 % российских юношей и 17 % девушек [12]. Проведенное в 2017–2018 гг. исследование в Санкт-Петербурге показало, что средний возраст сексуального дебюта составил 16,2 года [9].

Это утверждение подкрепляется данными Санкт-Петербурга о снижении количества абортов у несовершеннолетних (табл. 5).

Вместе с тем самые низкие показатели по возможности предупреждения непредвиденной беременности у несовершеннолетних, обследования подростков на инфекции, передаваемые половым путем, бесплатной вакцинации против онкогенных штаммов вируса папилломы человека и репродуктивного просвещения несовершеннолетних

Таблица 4. Количество девушек, обратившихся в центры охраны репродуктивного здоровья подростков за советом о любой контрацепции, абс.
Table 4. The number of girls who have asked in center for reproductive health of adolescents for advice about any contraception, abs.

Показатель / Indicator	Годы / Years					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Количество девушек, обратившихся за советом о любой контрацепции в отчетном году (Z30.0) / Number of girls who sought advice on any contraception in the reporting year (Z30.0)	8251	17894	20996	14280	7245	7441
из их числа применили аварийную контрацепцию (Z30.3) / emergency contraception was used among them (Z30.3)	1012	269	298	209	222	190
Используют постоянную контрацепцию (Z30.4) / Use permanent contraception (Z30.4)	8405	8415	7395	10924	5907	6395
Число консультаций, проведенных по вопросам сексуального поведения (Z70.0-6) / Number of consultations conducted on sexual behavior (Z70.0-6)	5271	5812	6197	9266	10753	13317

Таблица 5. Прерывание беременности у несовершеннолетних подростков Санкт-Петербурга за период 2016–2021 гг. (на 1000 подростков соответствующего возраста)
Table 5. Abortions of pregnancy in minors Saint Petersburg for the period 2016–2021 (per 1000 adolescents of the appropriate age)

Возраст, лет / Age, years	Годы / Years					
	2016	2017	2018	2019	2020	2021
13	0,06	0,0	0,15	0,1	0,05	0,2
14	0,6	0,4	0,7	0,7	0,4	0,6
15–17	3,9	4,0	3,1	3,0	2,2	2,2

Таблица 6. Некоторые виды профилактической деятельности в различных вариантах служб охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних (удельный вес, %)
Table 6. Some types of preventive activities in various variants of juvenile reproductive health services (proportion, %)

Доступность медицинской помощи / Availability of medical care	Структурное подразделение / Structural subdivision		
	Кабинет / Office	Отделение / Department	Центр охраны репродуктивного здоровья подростков / Adolescent Reproductive Health Center
Возможность обследования подростков на инфекции, передаваемые половым путем / The possibility of testing adolescents for sexually transmitted infections	33,3	85,7	100,0
Доступна бесплатная вакцинация против онкогенных штаммов вируса папилломы человека (не совсем так, как вакцинируют только в детской поликлинике) / Free vaccination against oncogenic strains of the human papillomavirus is available (not exactly as vaccinated only in a children's polyclinic)	Кабинет вакцинации в детской поликлинике / Vaccination room in a children's polyclinic		
Доступны бесплатные тесты на беременность и методы экстренной контрацепции для социально незащищенных групп подросткового населения / Free pregnancy tests and emergency contraception methods are available for socially unprotected groups of the adolescent population	11,1	0	30,9
Групповые занятия с целью санитарно-гигиенического просвещения несовершеннолетних / Group classes for the purpose of sanitary and hygienic education of minors	30,0	88,9	100,0

продемонстрировали Кабинеты, не входящие в структуру ЦОРЗП. Возможно, это обусловлено тем, что врачи Кабинетов нацелены преимущественно на проведение профилактических медицинских осмотров и текущую клиническую работу, а контролирующая функция руководителей подразделений, вероятно, недостаточна. Качество профилактической работы напрямую определяется видом оказываемой помощи (табл. 6). Очевидно, что в Кабинетах профилактическая работа с подростками практически не проводится. Для этого контингента предпочтительными являются ЦОРЗП.

Результаты аудита выявили еще один важный довод в обосновании необходимости развития и совершенствования ЦОРЗП. Около четверти прерываний беременности, проведенных в Санкт-Петербурге в 2021 г. у несовершеннолетних, приходится на лиц с адресом постоянной регистрации в Ленинградской области и иных городах России, в которых службы охраны репродуктивного здоровья подростков отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный главным внештатным специалистом по гинекологии детского и юношеского возраста Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга при участии специалистов Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городской центр охраны репродуктивного здоровья подростков „Ювента“» аудит (мониторинг) условий и объемов оказания медицинских услуг в сфере охраны репродуктивного здоровья детей и подростков на основе требований порядков оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», «урология-андрология детская» выявил тенденции, важные для оптимизации служб охраны репродуктивного здоровья детей и подростков. Существенно, что эти данные невозможно извлечь из данных государственной статистической отчетности. Вместе с тем они необходимы для контроля качества оказываемой помощи подросткам.

Выявлена тенденция ежегодного увеличения количества посещений на одну должность врача даже при полностью укомплектованных штатах прежде всего за счет посещений с профилактической целью. Однако даже увеличение количества врачей не гарантирует высокого качества оказания помощи, пока отсутствует система и механизм подготовки специалистов для работы с несовершеннолетними в ЦОРЗП.

Показатели профилактической и лечебно-диагностической работы в разных административных районах города требуют единой методологии формирования служб охраны репродуктивного здоровья детей и подростков. Деятельность всех существующих структур должна соответствовать требованиям Порядка № 1130н. Отделения с функционалом ЦОРЗП следует трансформировать в самостоятельные Кабинеты или в полноценные ЦОРЗП.

Самостоятельные Кабинеты врача — акушера-гинеколога для несовершеннолетних ни в детских поликлиниках, ни в женских консультациях пока не могут в полной мере обеспечить все аспекты охраны репродуктивного здоровья, предусмотренные Порядком № 1130н. В них нет условий для полноценной работы, основанной на комплексном подходе. В то же время эти структуры достаточны для оказания помощи детям преимущественно в возрасте до 10 лет. Центры охраны репродуктивного здоровья подростков являются высоко востребованными и предпочтительными для оказания комплексной (медицинской, психологической, социальной, правовой) помощи подросткам, имеют возможности для дальнейшего развития и обязательно должны быть организованы в каждом административном районе города.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для контроля качества оказываемой помощи подросткам необходимо утвердить в Министерстве здравоохранения Российской Федерации статистические государственные формы по гинекологии детского и юношеского возраста и детской урологии-андрологии на всей территории страны (согласование форм с главными внештатными специалистами Министерства здравоохранения Российской Федерации по гинекологии детского и юношеского возраста и детской урологии-андрологии), с включением в них данных о профилактических медицинских осмотрах в декретируемые возраста и выявленной заболеваемости, данные заболеваемости по обращаемости, штатах, коечном фонде, вакцинации, стационарной помощи, оперативной работе, реабилитации, контрацепции, санитарно-просветительской работе. В существующих статистических формах данные по гинекологии детского и юношеского возраста и детской урологии-андрологии недостаточные, отсутствует возможность для расширенной выборки.

2. Для оказания высоко профессиональной помощи подросткам в ЦОРЗП необходимо разработать систему и механизм подготовки специалистов для работы с несовершеннолетними.

3. Для приведения всех существующих структур службы охраны репродуктивного здоровья подростков Санкт-Петербурга к соответствию требований Порядка № 1130н необходимо разработать единую методологию формирования служб охраны репродуктивного здоровья детей и подростков.

4. С целью организации оказания комплексной помощи подросткам необходимо предусмотреть полный перечень лечебно-диагностических мероприятий диагностики инфекций, передаваемых половым путем, беременности, гинекологических и урологических нарушений и их лечения, полноценного диспансерного наблюдения, реабилитации.

5. Разработать методические материалы для работы с подростками по профилактике инфекций, передаваемых

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14473-83

половым путем, беременности, основных гинекологических и урологических нарушений, здоровому образу жизни, формированию здоровых репродуктивных установок, формированию здорового отношения к семейным ценностям и ответственного родительства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочла и одобрила финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author's contribution. Thereby, author 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 she has no competing interests.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник / под ред. П.А. Смелова, С.Ю. Никитиной, Л.И. Агеевой, и др. Москва: Росстат, 2021. 171 с.

2. Гуркин Ю.А., Рухляда Н.Н., Ипполитова М.Ф. Организация гинекологической помощи девушкам-подросткам. Гинекология детского и подросткового возраста: Руководство для врачей / под ред. Ю.А. Гуркина, Н.Н. Рухляда. Москва: Медицинское информационное агентство, 2019. С. 20–44.

3. Красильников И.А., Орел В.И., Кузнецова Е.Ю., и др. Общественное здоровье и здравоохранение. Санкт-Петербург: Петрополис, 2000.

4. Куликов А.М., Кротин П.Н. Биопсихосоциальный подход в охране репродуктивного здоровья подростков // Медицинская психология в России. 2012. № 5.

5. Орел В.И., Ким А.В., Меньшакова И.В., и др. Актуальные проблемы школьной медицины // Медицина и организация здравоохранения. 2022. Т. 7, № 1. С. 15–27. DOI: 10.56871/4800.2022.89.78.002

6. Орел В.И., Середа В.М., Ким А.В., и др. Здоровье детей Санкт-Петербурга // Педиатр. 2017. Т. 8, № 1. С. 112–119. DOI: 10.17816/PED81112-119

7. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: статистические материалы / под ред. Е.Г. Котовой, О.С. Кобяковой, В.И. Стародуба, и др. Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. 171 с.

8. Симаходский А.С., Ипполитова М.Ф. Репродуктивное здоровье подростков: проблемы сохранения // Российский педиатрический журнал. 2016. Т. 19, № 6. С. 373–380. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19-6-373-380

9. Страдымов Ф.И., Ипполитова М.Ф. Характеристика репродуктивных установок подростков и молодежи в возрасте до 24 лет // Сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения». Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский общественный фонд «Поддержка медицины», 2018. С. 77–87.

10. Уварова Е.В., Филиппов О.С., Ипполитова М.Ф., и др. Порядок оказания медицинской помощи несовершеннолетним с гинекологическими заболеваниями // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020. Т. 16, № 4. С. 6–49. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-4-6-49

11. rosstat.gov.ru [Электронный ресурс]. Федеральная служба государственной статистики [дата обращения: 27.06.2023]. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/12781

12. apps.who.int [Электронный ресурс]. Spotlight on adolescent health and well-being. Findings from the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. International report. Volume 2. Key data [дата обращения: 27.06.2023]. Режим доступа: https://apps.who.int/iris/handle/10665/332104

13. petrostat.gks.ru [Электронный ресурс]. Население. Оперативная информация [дата обращения 27.06.2023]. Режим доступа: https://petrostat.gks.ru/folder/27595

REFERENCES

1. Smelov PA, Nikitina SYu, Ageeva LI, et al, editors. *Zdravookhranenie v Rossii. 2021. Statisticheskii sbornik*. Moscow: Rosstat, 2021. 171 p. (In Russ.)

2. Gurkin YuA, Rukhlyada NN, Ippolitova MF. Organizatsiya ginekologicheskoi pomoshchi devushkam-podrostkam. In: *Ginekologiya detskogo i podrostkovogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachei*. Gurkin YuA, Rukhlyada NN, editors. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2019. P. 20–44. (In Russ.)

3. Krasil'nikov IA, Orel VI, Kuznetsova EYu, et al. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie*. Saint Petersburg: Petropolis, 2000. (In Russ.)

4. Kulikov AM, Krotin PN. Biopsikhosotsial'nyi podkhod v okhrane reproduktivnogo zdorov'ya podrostkov. *Medicinskaâ psihologiâ v Rossii*. 2012;(5). (In Russ.)

5. Orel VI, Kim AV, Menshakova IV, et al. Actual issues of school medicine. *Medicine and Organization of Health Care*. 2022;7(1):15–27. (In Russ.) DOI: 10.56871/4800.2022.89.78.002

6. Orel VI, Sereda VM, Kim AV, et al. Children's health of Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):112–119. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED81112-119
7. Kotova EG, Kobyakova OS, Starodub VI, et al, editors. *Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii: statisticheskie materialy*. Moscow: TSNIIOIZ Minzdrava Rossii, 2022. 171 p. (In Russ.)
8. Simakhodskiy AS, Ippolitova MF. Reproductive health of adolescents: problems and solutions. *The Russian Pediatric Journal*. 2016;19(6): 373–380. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19-6-373-380
9. Stradymov FI, Ippolitova MF. Kharakteristika reproduktivnykh ustanovok podrostkov i molodezhi v vozraste do 24 let. Proceeding of the II All-Russian science and practice conferences "*Sovremennye problemy podrostkovoi meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskie chteniya*". Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskii obshchestvennyi fond "Podderzhka meditsiny", 2018. P. 77–87. (In Russ.)
10. Uvarova EV, Filippov OS, Ippolitova MF, et al. Procedure for providing medical care to adolescents with gynecological diseases. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2020;16(4):6–49. (In Russ.) DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-4-6-49
11. rosstat.gov.ru [Internet]. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki [cited: 2023 Jun 27]. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 (In Russ.)
12. apps.who.int [Internet]. Spotlight on adolescent health and well-being. Findings from the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. International report. Volume 2. Key data [cited: 2023 Jun 27]. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/332104
13. petrostat.gks.ru [Internet]. Naselenie. Operativnaya informatsiya [cited: 2023 Jun 27]. Available at: https://petrostat.gks.ru/folder/27595 (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

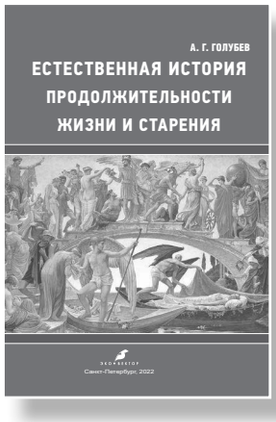
Марина Федоровна Ипполитова, канд. мед. наук,
доцент кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО; главный врач; адрес: Россия, 190020, Санкт-Петербург, Старо-Петергофский пр., д. 12;
ORCID: 0000-0001-7161-7196; eLibrary SPIN: 9890-3070;
e-mail: dr.ippolitova@gmail.com

AUTHOR'S INFO

Marina F. Ippolitova, MD, PhD, Associate Professor,
Department of Social Pediatrics and Health
Organization of the FP and DPO; address: 12 Staro-Petergofsky av., Saint Petersburg, 190020, Russia.
ORCID: 0000-0001-7161-7196; eLibrary SPIN: 9890-3070;
e-mail: dr.ippolitova@gmail.com

ЭКО • ВЕКТОР

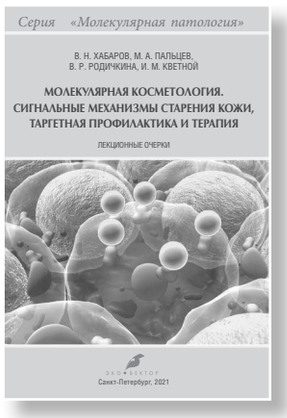
Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



А. Г. Голубев

Естественная история продолжительности жизни и старения (2022)

Это третье издание книги, названной в первом издании 2008 года «Биология продолжительности жизни и старения». Новое название лучше соответствует результатам радикальной переработки с учетом прогресса в биологии за последнее десятилетие. Но в основе все равно лежит курс лекций для магистров по специальности «Общественное здравоохранение», который читался на биолого-почвенном факультете Санкт-Петербургского университета. Слушатели имели разные базовые биологические или медицинские специальности. Медикам надо было напоминать основы биохимии в соответствующем ракурсе, биохимиков — знакомить с болезнями пожилого возраста; тем и другим показывать особенности физиологии нейронов, важные для развития возрастных неврологических расстройств, и т. д. Без данных о молекулярных основах экспрессии генов и клеточной дифференцировки и пролиферации невозможно понимать, например, значение теломер в старении. Исследования принципов перераспределения ресурсов организма с анаболизма и размножения на самосохранение, которые сохранились в эволюции от одноклеточных до человека, идут параллельно с расшифровкой механизмов регуляции генов, от которых зависят эти балансы. Говорить о патогенезе возрастных умственных нарушений невозможно без учета особенностей формирования третичной структуры белков, важных для образования амилоидных фибрилл. Особое внимание уделяется количественным аспектам: не только «что и как», но и «сколько и почем», не просто «больше» или «меньше», но насколько это так. Ключевые положения иллюстрированы более чем сотней рисунков и схем. Издание нацелено на то, чтобы читатель мог ориентироваться в море текущей информации по геронтологии, избегая как скоропалительных выводов и спекуляций, так и неадекватности самым последним достижениям биологии, не отраженным в традиционных учебных курсах. Оно может быть полезным для читателей практического любого уровня подготовки, не только биологам и медикам. Поскольку акцент сделан не на описании частных проявлений старения, а на их основах, это — не справочник по геронтологии, а скорее путеводитель по общей биологии в геронтологическом аспекте.



В. Н. Хабаров, М. А. Пальцев, В. Р. Родичкина, И. М. Кветной

Молекулярная косметология. Сигнальные механизмы старения кожи, таргетная профилактика и терапия (2021)

Монография посвящена инновационному научно-практическому направлению современной биомедицины — молекулярной косметологии, целями которой являются изучение и разработка молекулярно-клеточных подходов для поддержания структурно-функциональной организации кожи в здоровом и эстетически красивом состоянии на протяжении всей жизни человека. В издании проанализированы современные представления о том, что именно разработка и применение различных дерматокосметологических препаратов и процедур, основанных на молекулярном изучении роли биологически активных сигнальных молекул, синтезируемых клетками кожи, открывает новые многообещающие перспективы для продления периода «красивого долголетия». Книга иллюстрирована информативными микрофотографиями и рисунками. Монография может быть адресована широкому кругу врачей — дерматологам, косметологам, эндокринологам, биохимикам, патологам, а также исследователям — биологам и студентам медицинских и биологических специальностей.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14485-92
Научная статья

Новорожденному ребенку нужна операция: можно ли снизить риск послеоперационной смертности?

В.Ф. Беженарь [1], Л.А. Иванова [2], Д.О. Иванов [3], О.Л. Красногорская [3]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Традиционно считается, что смертность детей, прооперированных в первые дни жизни, зависит от тяжести врожденного порока развития и срока гестации.

Цель — анализ причин смерти детей в периоде новорожденности, после оперативных вмешательств, проведенных в перинатальном периоде, для разработки комплекса мер по снижению смертности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование между двумя группами: в основную группу вошли 77 новорожденных, которым в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета было выполнено оперативное вмешательство в перинатальном периоде (первые 168 ч внеутробной жизни) и погибших в первые 28 дней жизни, в контрольную группу — 287 детей, прооперированных в перинатальном периоде и переживших 28 дней.

Результаты. Установлено, что причиной смерти более чем половины новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде, являются инфекционные агенты (вирусы, бактерии и их сочетания). Инфекционный процесс утяжеляет течение послеоперационного периода и увеличивает количество осложнений основного заболевания, что в результате и приводит к гибели ребенка в периоде новорожденности. Значительный вклад вносят: хламидийная инфекция, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и инфекция, вызванная *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов. Наиболее часто причиной смерти новорожденных в послеоперационном периоде являлись микроорганизмы семейства *Staphylococcaceae*, рода *Mycoplasma*, а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*.

Выводы. Причиной смерти у более половины новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде, являются инфекционные агенты (вирусы, бактерии и их сочетания). Инфекционный процесс утяжеляет течение послеоперационного периода и увеличивает количество осложнений основного заболевания, что в результате и приводит к гибели ребенка в периоде новорожденности. Высокая частота распространенности в популяции, инфицирования последа, тканей и органов плода, а также высокая роль в генезе смерти у новорожденных говорят о необходимости проведения обследования на *Human herpesvirus* 1-го и 2-го типов, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii* и *Cytomegalovirus* у беременных с пренатально диагностированными врожденными пороками развития и у новорожденных, нуждающихся в проведении оперативного лечения в перинатальном периоде.

Ключевые слова: младенец; новорожденный; беременность; гестационный возраст; цитомегаловирусная инфекция; послеоперационный период.

Как цитировать:
Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О., Красногорская О.Л. Новорожденному ребенку нужна операция: можно ли снизить риск послеоперационной смертности? // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 85–92. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14485-92

Рукопись получена: 14.06.2023 **Рукопись одобрена:** 26.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14485-92
Research Article

Newborn baby needs operation: is it possible to reduce the risk of postoperative mortality?

Vitaly F. Bezhenar [1], Lidiia A. Ivanova [2], Dmitry O. Ivanov [3], Olga L. Krasnogorskaya [3]

[1] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: It is traditionally believed that the mortality of children operated on in the first days of life depends on the severity of congenital malformation and gestational age.

AIM: The aim of the study was to analyze the causes of death of children in the neonatal period, after surgical interventions performed in the perinatal period, in order to develop a set of measures to reduce mortality.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was conducted between two groups: the main group included 77 newborns who underwent surgery in the Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University in the perinatal period (the first 168 hours of extrauterine life) and died in the first 28 days of life, the control group included 287 children operated on in the perinatal period and survived 28 days.

RESULTS: It has been established that the cause of death in more than half of the newborns operated on in the perinatal period are infectious agents (viruses, bacteria and their combinations). The infectious process aggravates the course of the postoperative period and increases the number of complications of the underlying disease, which, as a result, leads to the death of the child in the neonatal period. Significant contributors include: chlamydial infection, toxoplasmosis, cytomegalovirus infection, and infection caused by *Herpes simplex* 1, 2. The most common causes of death in newborns in the postoperative period were microorganisms of the *Staphylococcaceae* family, the genus *Mycoplasma*, as well as *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis*.

CONCLUSIONS: The cause of death in more than half of newborns operated on during the perinatal period is infectious agents (viruses, bacteria and their combinations). The infectious process makes the postoperative period more difficult and increases the number of complications of the underlying disease, which ultimately leads to the death of the child in the neonatal period. The high prevalence rate in the population, infection of the placenta, tissues and organs of the fetus, as well as the high role in the genesis of death in newborns, indicate the need for examination for *Human herpesvirus* 1 and 2, *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii* and *Cytomegalovirus* in pregnant women with prenatally diagnosed congenital malformations and in newborns requiring surgical treatment in the perinatal period.

Keywords: infant; newborn; pregnancy; gestational age; Cytomegalovirus infections; postoperative period.

To cite this article:
Bezhenar VF, Ivanova LA, Ivanov DO, Krasnogorskaya OL. Newborn baby needs operation: is it possible to reduce the risk of postoperative mortality? *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):85–92. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14485-92

Received: 14.06.2023 **Accepted:** 26.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Традиционно считается, что смертность детей, прооперированных в первые дни жизни, зависит от тяжести врожденного порока развития и срока гестации [2, 5]. Ряд авторов [3, 4] отмечают роль различных агентов: грибковых, бактериальных, вирусных, а также хориоамнионит у матери. При этом основные исследования посвящены разработке новых оперативных методик, срокам оперативного вмешательства и фармакологической ассистенции [1, 2, 5].

Цель исследования — анализ причин смерти детей в периоде новорожденности, после оперативных вмешательств, проведенных в перинатальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование между двумя группами новорожденных, которое включало анализ данных медицинской документации детей, проходивших лечение в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (родовспомогательное учреждение третьего уровня). В основную группу вошли 77 новорожденных, которым было проведено оперативное вмешательство в перинатальном периоде (первые 168 ч внеутробной жизни) и погибших в первые 28 дней жизни. В контрольную группу вошли 287 детей, прооперированных в перинатальном периоде и переживших 28 дней.

Причины проведения хирургического вмешательства в основной и контрольной группах статистически значимых различий не имели. Врожденные пороки развития, диагностированные в исследуемых группах, представлены в табл. 1.

Из врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта были диагностированы атрезии пищевода, двенадцатиперстной кишки, толстой и тонкой кишки, ануса. Пороки сердечно-сосудистой системы были представлены врожденными пороками сердца, коарктацией аорты, аневризмой вены Галена. Новообразования были локализованы в брюшной полости, грудной полости, малом тазу, полости черепа. Среди пороков центральной нервной системы были отмечены: гидроцефалия, рахисшизис (миелоцелеменингомиелоцеле, менингомиелорадикулоцеле) краниошизис (затылочное менингоцеле, энцефалоцеле, энцефаломенингоцеле, краниовертебральное менингоцеле) синдром Арнольда – Киари, субэпендимальная киста желудочка мозга.

У всех новорожденных, погибших в периоде новорожденности после операции, выполненной в перинатальном периоде, проведен анализ причин смерти. Обычно при определении причины смерти определяют один основной диагноз, остальные диагнозы и состояния выносят в осложнения, фоновые и сопутствующие заболевания. В случае смерти в период новорожденности при выяснении причины смерти в ряде ситуаций были диагностированы два конкурирующих диагноза, например: «врожденный порок развития» или «генетический синдром и внутриутробная инфекция». Соответственно, один из вариантов окончательного диагноза звучал следующим образом:

«Основное заболевание: Q21.2 Врожденный порок сердца, дефект предсердно-желудочковой перегородки.

Сочетанное заболевание: генерализованная вирусно-бактериальная инфекция с преимущественным поражением печени, головного мозга, легких, желудочно-кишечного тракта и сердца (иммуногистохимически: вируспростого герпеса; вирусологически: вирус простого герпеса; бактериологически: *Staphylococcus haemolyticus*).

Таблица 1. Аномалии развития у детей исследуемых групп
Table 1. Congenital anomalies in children of the study groups

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group (n = 61)	Контрольная группа / Control group (n = 238)	Статистическая значимость / Statistical significance
Сердечно-сосудистая система / Cardio-vascular system	36 (59,0 %)	40 (16,8 %)	$\chi^2 = 46{,}22$; $p < 0{,}000$
Центральная нервная система / Central nervous system	–	57 (24,0 %)	$\chi^2 = 29{,}03$; $p < 0{,}000$
Желудочно-кишечный тракт/ Gastrointestinal tract	1 (1,6 %)	51 (21,4 %)	$\chi^2 = 22{,}24$; $p < 0{,}000$
Диафрагмальная грыжа / Diaphragmatic hernia	2 (3,3 %)	25 (10,5 %)	$\chi^2 = 3{,}03$; $p = 0{,}082$
Новообразования / Neoplasms	1 (1,64 %)	22 (9,2 %)	$\chi^2 = 5{,}22$; $p = 0{,}022$
Множественные аномалии / Multiple anomalies	20 (32,8 %)	6 (2,5 %)	$\chi^2 = 56{,}53$; $p < 0{,}000$
Количество операций / Quantity of operations	2,065 ± 1,681 (1–11)	1,692 ± 1,144 (1–7)	$p = 0{,}024$

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14485-92

Таблица 2. Причина смерти новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде
Table 2. Cause of death of newborns operated on in the perinatal period

Диагноз / Diagnosis	Количество новорожденных (% выявления) / Number of newborns (% detection) (*n* = 77)
Врожденные пороки развития / Congenital malformations	58 (75,3 %)
Респираторный дистресс-синдром / Respiratory distress syndrome	6 (7,8 %)
Инфекционные причины / Infectious causes из них: / of them:	46 (59,7 %)
• вирусная инфекция / viral infection	18 (23,4 %)
• бактериальная инфекция / bacterial infection	3 (3,9 %)
• вирусно-бактериальная инфекция / Viralbacterial infection	25 (32,5 %)

Осложнения основного заболевания: ДВС-синдром — внутрижелудочковые кровоизлияния с прорывом в ткань головного мозга, венозное полнокровие и множественные кровоизлияния во внутренних органах, смешанные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, дистрофические изменения и некроз нефротелия извитых канальцев почки, очаги некрозов надпочечников, очаги гипоксических некрозов и кровоизлияния в белом и сером веществе ткани головного мозга.

Сопутствующие заболевания: Экстремально низкая масса тела при рождении. Ателектазы и дистелектазы легких».

В табл. 2 представлена частота встречаемости основных причин смерти у детей основной группы третьего этапа исследования. В случае конкурирующего диагноза указаны оба заболевания.

Таким образом, более половины новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде, погибли от инфекционных причин (вирусной, бактериальной, вирусно-бактериальной инфекции). Инфекционный процесс утяжеляет течение послеоперационного периода и увеличивает количество осложнений основного заболевания, что в результате и приводит к гибели ребенка в периоде новорожденности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех новорожденных, погибших в периоде новорожденности после операции, выполненной в перинатальном периоде, проанализировано вирусное и бактериальное поражение органов и тканей новорожденных детей, установленное во время патоморфологического исследования. Постмортальное наличие в крови новорожденных (основной группы третьего этапа исследования) иммуноглобулинов класса G (IgG) представлено в табл. 3.

По данным табл. 3 можно сделать следующие выводы. IgG к *Chlamidia trachomatis* выявлены у 13 % новорожденных, погибших после проведенного в перинатальном периоде оперативного лечения. При этом во время беременности данный возбудитель был выявлен только у одной пациентки. Хламидиоз у нее был пролечен, и далее ни поражения последа, ни инфицирования плода, ни выявления IgG в крови новорожденного не отмечено. Все проявления инфекционного процесса у плода и новорожденного и признаки перенесенной инфекции были диагностированы только у тех детей, у матерей которых во время беременности данная инфекция не диагностирована. При этом следует отметить, что хламидийная инфекция у матери (о которой свидетельствуют IgG в крови новорожденных детей) в 80 % случаев вызывает поражение плацентарного комплекса (хламидийный плацентит), и далее в 70 % случаев — хламидийное поражение органов и тканей ребенка (пневмония, менингит, энцефалит). Таким образом, полученные данные еще раз подтверждают необходимость обследования беременных на *C. trachomatis* с учетом высокой частоты поражения плацентарного комплекса и плода при наличии инфицирования матери, а также высокой эффективности терапии.

Toxoplasma gondii выявлена при беременности у 2 (2,6 %) пациенток. IgG к *T. gondii* определены у 34 % новорожденных, что говорит о том, что истинная распространенность токсоплазмоза в популяции беременных гораздо выше, чем выявляется в настоящее время. Однако следует отметить, что поражение последа не было выявлено ни в одном из проанализированных случаев, а инфекционный процесс у новорожденных — в 4 % случаев (не совпадали со случаями выявления токсоплазмоза у беременных). При этом в одном из этих случаев ребенок погиб от генерализованной герпес-токсоплазменной инфекции с преимущественным поражением головного мозга, легких, печени, сердца. Следовательно, при достаточно высоком недиагностированном распространении токсоплазмоза в популяции поражение плода встречается редко, но при этом не исключено заболевание с летальным исходом, что делает целесообразным обследование на *T. gondii* пациенток из групп риска, в том числе тех, новорожденным детям которых предстоит оперативное лечение.

Cytomegalovirus был выявлен при беременности у 8 % пациенток. IgG к *Cytomegalovirus* определены почти у 80 % новорожденных, что также говорит о том, что истинная частота цитомегаловирусной инфекции

Таблица 3. Иммуноглобулины класса G в крови новорожденных (*n* = 77), инфекционный процесс, диагностированный у новорожденных и у матерей во время беременности, и наличие поражения последа
Table 3. Immunoglobulins of class G in the blood of newborns (*n* = 77), an infectious process diagnosed in newborns, in mothers during pregnancy and the lesion of the afterbirth

Микроорганизмы / Microorganisms	Наличие IgG в крови новорожденных / IgG in the blood of newborns	Инфекционный процесс / Infectious process		
		при беременности / during pregnancy	у новорожденных / in newborns	в последе / in the afterbirth
Human herpesvirus 1-го и 2-го типов	68 (88,3 %)	3 (3,9 %)	49 (63,7 %)	27 (35,1 %)
Cytomegalovirus	61 (79,2 %)	6 (7,8 %)	15 (19,5 %)	–
Toxoplasma gondii	26 (33,8 %)	2 (2,6 %)	3 (3,9 %)	–
Chlamidia trachomatis	10 (13,0 %)	1 (1,3 %)	7 (9,1 %)	8 (10,4 %)

Таблица 4. Частота выявления врожденных пороков развития у детей при наличии и отсутствии IgG к *Human herpesvirus*
Table 4. The frequency of detection of congenital malformations in children with and without IgG to *Human herpesvirus*

Врожденный порок развития / Congenital malformations	IgG есть / Ig G are present (*n* = 68)	IgG нет / Ig G absent (*n* = 9)	Статистическая значимость / Statistical significance
Порок сердца и крупных сосудов / Heart and great vessels	37 (54,4 %)	3 (33,3 %)	$\chi^2 = 0,82$; $p = 0,364$
Диафрагмальная грыжа / Diaphragmatic hernia	2 (2,9 %)	1 (11,1 %)	$\chi^2 = 1,72$; $p = 0,273$
Порок почек и нарушения обмена веществ / Kidney and metabolic disorders	2 (2,9 %)	1 (11,1 %)	$\chi^2 = 1,72$; $p = 0,273$
Множественные аномалии и генетические синдромы / Multiple malformations and genetic syndromes	12 (17,6 %)	2 (22,2 %)	$\chi^2 = 0,26$; $p = 0,624$

у беременных гораздо выше, чем выявляемая. При этом поражения плацентарного комплекса в исследуемой группе не зафиксировано, тогда как *Cytomegalovirus* выявлен в органах и тканях новорожденных детей в 20 % случаев. Цитомегаловирусная инфекция была установлена как одна из причин смерти у 10 детей (ВИЧ-ассоциированная инфекция с проявлением других вирусных инфекций — *Human herpesvirus*, *Cytomegalovirus*; инфекция с поражением головного мозга, легких, печени, желудочно-кишечного тракта, почек, сердца, слюнных желез). У этих детей смерть наступала от врожденных пороков развития и инфекционных осложнений. Таким образом, необходимо проводить обследование на наличие цитомегаловирусной инфекции у беременных, у плодов которых пренатально диагностированы пороки развития, а также новорожденных детей, нуждающихся в оперативном лечении в перинатальном периоде для своевременного решения вопроса о проведении противовирусной терапии.

H. herpesvirus 1-го и 2-го типов был пренатально выявлен только у 4 % женщин, что связано с отсутствием рутинного обследования у популяции беременных. При этом IgG к *H. herpesvirus* выявлены у 88 % новорожденных, что косвенно свидетельствует об истинном распространении данного возбудителя в популяции. Поражение последа отмечено в 35 %, поражение органов и тканей новорожденных в 64 %. Одной из причин гибели *H. herpesvirus* послужил у 35 детей, что составляет 45,5 %, основной причиной гибели — у 10 (13 % детей). Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения обследования на *H. herpesvirus* 1-го и 2-го типов у беременных женщин с пренатально диагностированными врожденными пороками развития и у новорожденных, нуждающихся в проведении оперативного лечения в перинатальном периоде.

Частота выявления врожденных пороков развития у детей при наличии IgG к различным возбудителям представлены в табл. 4–7.

При анализе данных табл. 4–7 отмечено, что статистически значимых различий в частоте выявления врожденных аномалий определенной локализации в зависимости от инфекционного процесса, перенесенного во время беременности, не обнаружено.

Во время патоморфологического исследования новорожденных были выполнены посевы на стерильность крови, а также отпечатков поверхности и из полостей органов (печени, селезенки, бронхов, легких, сердца, головного мозга, кишечника). Бактериальная флора, полученная при посевах, представлена на рис. 1. Семейство *Staphylococcaceae* было представлено *S. epidermidis*, *aureus*, *warneri*; семейство *Streptococcaceae* — *Streptococcus viridans* и *haemolyticus*; род *Pseudomonas* — *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) и *putida*; семейство *Mycoplasmataceae* — *Mycoplasma pneumoniae* и *genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *parvum*.

Таблица 5. Частота выявления врожденных пороков развития у детей при наличии и отсутствии Ig G к *Cytomegalovirus*
Table 5. The frequency of detection of congenital malformations in children with and without IgG to *Cytomegalovirus*

Врожденный порок развития / Congenital malformations	Ig G есть / Ig G are present (n = 61)	Ig G нет / Ig G absent (n = 16)	Статистическая значимость / Statistical significance
Порок сердца и крупных сосудов / Heart and great vessels	33 (54,1 %)	7 (43,8 %)	χ^2 = 0,61; p = 0,267
Диафрагмальная грыжа / Diaphragmatic hernia	2 (3,3 %)	1 (6,3 %)	χ^2 = 3,29; p = 0,070
Порок почек и нарушения обмена веществ / Kidney and metabolic disorders	2 (3,3 %)	1 (6,3 %)	χ^2 = 3,29; p = 0,070
Множественные аномалии и генетические синдромы / Multiple malformations and genetic syndromes	11 (18,0 %)	3 (18,8 %)	χ^2 = 0,03; p = 0,861

Таблица 6. Частота выявления врожденных пороков развития у детей при наличии и отсутствии IgG к *Chlamidia trachomatis*
Table 6. The frequency of detection of congenital malformations in children with and without IgG to *Chlamidia trachomatis*

Врожденный порок развития / Congenital malformations	Ig G есть / Ig G are present (n = 10)	Ig G нет / Ig G absent (n = 67)	Статистическая значимость / Statistical significance
Порок сердца и крупных сосудов / Heart and great vessels	7 (70,0 %)	33 (49,3 %)	χ^2 = 1,43; p = 0,234
Диафрагмальная грыжа / Diaphragmatic hernia	–	3 (4,5 %)	χ^2 = 0,87; p = 0,391
Порок почек и нарушения обмена веществ / Kidney and metabolic disorders	–	3 (4,5 %)	χ^2 = 0,87; p = 0,391
Множественные аномалии и генетические синдромы / Multiple malformations and genetic syndromes	2 (20,0 %)	12 (17,9 %)	χ^2 = 0,02; p = 0,891

Таблица 7. Частота выявления врожденных пороков развития у детей при наличии и отсутствии Ig G к *Toxoplasma gondii*
Table 7. The frequency of detection of congenital malformations in children with and without Ig to *Toxoplasma gondii*

Врожденный порок развития / Congenital malformations	Ig G есть / Ig G are present (n = 26)	Ig G нет / Ig G absent (n = 51)	Статистическая значимость / Statistical significance
Порок сердца и крупных сосудов / Heart and great vessels	17 (65,4 %)	23 (45,1 %)	χ^2 = 2,61; p = 0,106
Диафрагмальная грыжа / Diaphragmatic hernia	1 (3,8 %)	2 (3,9 %)	χ^2 = 0,00; p = 0,974
Порок почек и нарушения обмена веществ / Kidney and metabolic disorders	1 (3,8 %)	2 (3,9 %)	χ^2 = 0,00; p = 0,974
Множественные аномалии и генетические синдромы / Multiple malformations and genetic syndromes	4 (15,4 %)	10 (19,6 %)	χ^2 = 0,25; p = 0,622

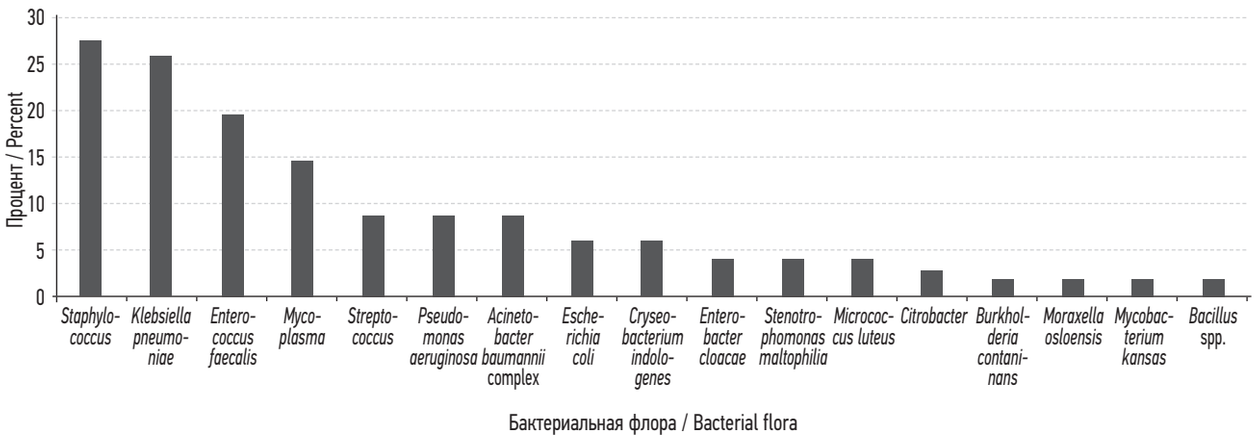


Рис. 1. Бактериальная флора, полученная при патологоанатомическом исследовании новорожденных
Fig. 1. Bacterial flora obtained by post-mortem examination of newborns

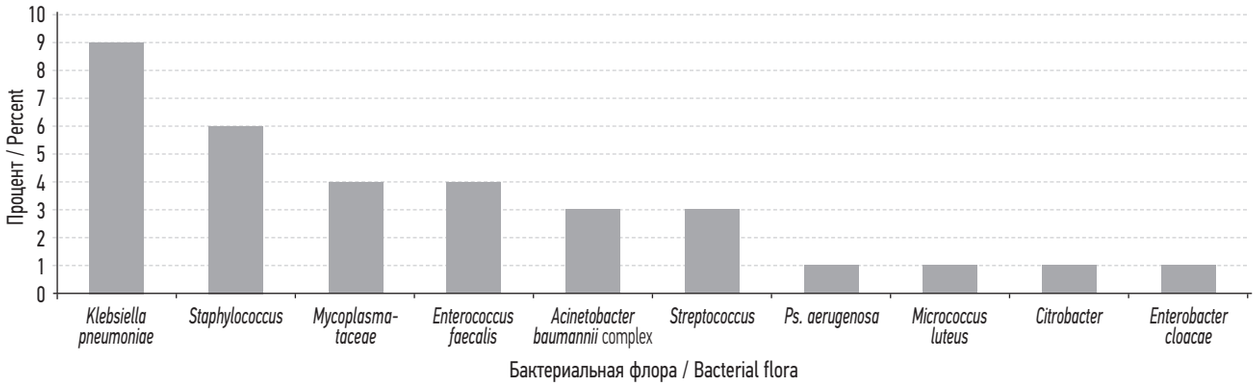


Рис. 2. Бактериальная флора — причина смерти новорожденных
Fig. 2. Bacterial flora — the cause of death of newborns

Наиболее часто при патоморфологическом исследовании новорожденных выявляли инфицирование микроорганизмами семейства *Staphylococcaceae*, рода *Mycoplasma*, а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*. При этом следует отметить, что именно они и являлись чаще других бактериальных агентов причиной смерти новорожденных в послеоперационном периоде (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. Причиной смерти у более половины новорожденных, прооперированных в перинатальном периоде, являются инфекционные агенты (вирусы, бактерии и их сочетания). Инфекционный процесс утяжеляет течение послеоперационного периода и увеличивает количество осложнений основного заболевания, что в результате и приводит к гибели ребенка в периоде новорожденности.

2. Хламидийная инфекция у матери в 80 % случаев вызывает поражение плацентарного комплекса (хламидийный хориодецидуит), и далее в 70 % случаев — хламидийное поражение органов и тканей ребенка (пневмония, менингит, энцефалит).

3. Истинная распространенность токсоплазмоза в популяции беременных гораздо выше, чем выявляется в настоящее время. При этом поражение плацентарного комплекса и инфекционный процесс у новорожденных встречаются не часто (в 4 % случаев), однако в случае генерализации, может служить причиной гибели.

4. Истинная частота цитомегаловирусной инфекции у беременных гораздо выше, чем выявляемая. При этом *Cytomegalovirus* был выявлен в органах и тканях новорожденных детей в 20 % случаев, а цитомегаловирусная инфекция была установлена как одна из причин смерти у 10 (13 %) детей.

5. Отмечены высокая частота распространенности: *H. herpesvirus* 1-го и 2-го типов в популяции, поражения плацентарного комплекса (35 %), поражения органов и тканей новорожденных (64 %), герпетической инфекции, как причины гибели (13 % детей).

6. Наиболее частая причина смерти новорожденных в послеоперационном периоде — микроорганизмы семейства *Staphylococcaceae*, рода *Mycoplasma*, а также *K. pneumoniae* и *E. faecalis*.

Полученные данные еще раз подтверждают необходимость обследования беременных на *C. trachomatis* с учетом высокой частоты поражения плацентарного комплекса и плода при наличии инфицирования матери, а также высокой эффективности терапии. При достаточно высоком недиагностированном распространении токсоплазмоза и цитомегаловирусной инфекции в популяции поражение плода встречается редко, но при этом не исключено заболевание с летальным исходом, что делает целесообразным обследование на *T. gondii* и *Cytomegalovirus* пациенток из групп риска, в том числе тех, новорожденным которых предстоит оперативное лечение. Высокая частота распространенности в популяции, инфицирования плацентарного комплекса, тканей и органов плода, а также высокая роль в генезе смерти у новорожденных говорят о необходимости проведения обследования на *H. herpesvirus* 1-го и 2-го типов у беременных из группы риска по перинатальным потерям, а также с пренатально диагностированными врожденными пороками развития и у новорожденных, нуждающихся в проведении оперативного лечения в перинатальном периоде.

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.

Этический комитет. Научная работа одобрена этическим комитетом при ВМедА им. С.М. Кирова (выписка из протокола № 219 от 26.02.2019).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' 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.

Ethics approval. The present study was approved by the Ethics Committee at the Kirov Military Medical Academy (extract from protocol No. 219 dated February 26, 2019).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дегтярев Ю.Г. Врожденные аноректальные аномалии: диагностика, лечение // Медицинский журнал. 2014. № 2. С. 53–59.

2. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Ковальков К.А., и др. Результаты лечения спонтанной перфорации кишечника у недоношенных детей // Детская хирургия. 2017. Т. 21, № 6. С. 284–290. DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-6-284-290

3. Лебедева О.В., Чикина Т.А. Факторы риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13, № 6. С. 35–39. DOI: 10.15690/vsp.v13i6.1199

4. Острейков И.Ф., Мельникова Н.И., Бабаев Б.Д., Штатнов М.К. Грибковая инфекция у детей с хирургическими заболеваниями в ОИТ // Анестезиология и реаниматология. 2017. Т. 62, № 4. С. 310–315. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-4-310-315

5. Трунина И.И. Гипотрофия, внутриутробные инфекции и синдромальная патология как факторы риска неонатальной кардиохирургии // Детские болезни сердца и сосудов. 2012. № 3. С. 23–30.

REFERENCES

1. Degtyarev YuG. Vrozhdennye anorektal'nye anomalii: diagnostika, lechenie. *Meditsinskii zhurnal*. 2014;(2):53–59. (In Russ.)

2. Kozlov YuA, Novozhilov VA, Koval'kov KA, et al. Results of the treatment of spontaneous intestinal perforation in preterm children. *Detskaya khirurgiya*. 2017;21(6):284–290. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21–6-284-290

3. Lebedeva OV, Chikina TA. Risk factors for the early neonatal mortality in newborns with very low and extremely low birth weight. *Current Pediatrics*. 2014;13(6):35–39. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v13i6.1199

4. Ostreykov IF, Mel'nikova NI, Babaev BD, Shtatnov MK. Fungal infections in children with surgical disease in the ICU. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2017;62(4):310–315. (In Russ.) DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-4-310-315

5. Trunina II. Gipotrofiya, vnutriutrobnye infektsii i sindromalnaya patologiya kak faktory riska neonatalnoi kardiokhirurgii. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2012;(3):23–30. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Виталий Федорович Беженарь, д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии; ORCID: 0000-0002-7807-4929; eLibrary SPIN: 8626-7555; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

***Лидия Алексеевна Иванова,** канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6823-3394; eLibrary SPIN: 1569-8842; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Ольга Леонидовна Красногорская, канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины; ORCID: 0000-0001-6256-0669; eLibrary SPIN: 2460-4480; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Vitaly F. Bezhenar, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; ORCID: 0000-0002-7807-4929; eLibrary SPIN: 8626-7555; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

***Lidiia A. Ivanova,** MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; address: 6 Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6823-3394; eLibrary SPIN: 1569-8842; e-mail: lida.ivanova@gmail.com

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Olga L. Krasnogorskaya, MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pathological Anatomy at the rate of Forensic Medicine; ORCID: 0000-0001-6256-0669; eLibrary SPIN: 2460-4480; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111
Научная статья

Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — ганглиозидозы

В.Н. Горбунова [1], Н.В. Бучинская [1, 2], Л.В. Лязина [2], А.О. Вечкасова [2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Диагностический центр (Медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика ганглиозидозов — генетически гетерогенной группы аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных наследственной недостаточностью лизосомных гликогидролаз, участвующих в катаболизме GM1-, GM2- и GA2-ганглиозидов. Три клинические формы GM1-ганглиозидоза обусловлены наследственной недостаточностью лизосомной β-галактозидазы, одной из активностей которой является высвобождение галактозы из углеводных комплексов. В результате в лизосомах нейронов и некоторых других клеток происходит накопление GM1-ганглиозида и в меньшей степени кератансульфата. Три генетически гетерогенные формы GM2-ганглиозидоза связаны с дисфункцией гексозаминидазной активности. Болезнь Тея – Сакса, или вариант B GM2-ганглиозида, обусловлен мутациями в гене *HEXA* альфа-цепи гексозаминидазы. Болезнь Зандхоффа связана с мутациями в гене *HEXB* бета-цепи гексозаминидазы. В этом случае наблюдается недостаточность A и B компонентов фермента — нулевой вариант GM2-ганглиозидоза. При варианте AB, или ювенильном GM2-ганглиозидозе, все компоненты гексозаминидазы присутствуют, но дефектен активирующий фактор вследствие мутаций в гене *GM2A*. Для всех ганглиозидозов характерна прогрессирующая задержка психомоторного развития и ранняя смерть больных, чаще всего в возрасте до 3 лет. Частота различных типов ганглиозидозов в разных популяциях не превышает 1 : 300 000. Исключением является этническая группа евреев ашкеназов, в которой частота болезни Тея – Сакса достигает 1 : 3000, что делает экономически оправданным тотальный скрининг с целью выявления гетерозигот и проведения пренатальной диагностики заболевания в семьях высокого риска. В статье подчеркивается значение экспериментальных моделей для изучения молекулярных основ патогенеза и разработки различных терапевтических подходов, таких как трансплантация костного мозга, ферментная заместительная терапия, субстратредуцирующая терапия, генная терапия и геномное редактирование. Приводятся клинические примеры пациентов с ганглиозидозом для повышения эффективности диагностики этих редких заболеваний врачами клиницистами.

Ключевые слова: обзор; лизосомные болезни накопления; сфинголипидозы; ганглиозидозы.

Как цитировать:
Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Лязина Л.В., Вечкасова А.О. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — ганглиозидозы // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 93–111. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111

Рукопись получена: 21.06.2023 **Рукопись одобрена:** 20.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111
Research Article

Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — gangliosidoses

Viktoria N. Gorbunova [1], Natalia V. Buchinskaia [1, 2], Lidia V. Liazina [2], Anastasia O. Vechkasova [2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Epidemiology, clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of gangliosidoses, genetically heterogeneous group of autosomal recessive diseases caused by hereditary deficiency of lysosomal glycohydrolases involved in the catabolism of GM1-, GM2- and GA2-gangliosides, are presented. Three clinical forms of GM1 gangliosidosis are caused by hereditary deficiency of lysosomal β-galactosidase, one of the activities of which is the release of galactose from carbohydrate complexes. As a result, GM1-ganglioside and, to a lesser extent, keratan sulfate accumulate in the lysosomes of neurons and other cells. Three genetically heterogeneous forms of GM2-gangliosidosis are associated with dysfunction of hexosaminidase activity. Tay–Sachs disease, or GM2 ganglioside variant B, is caused by mutations in the hexosaminidase alpha chain *HEXA* gene. Sandhoff's disease is associated with mutations in the *HEXB* gene for the hexosaminidase beta chain. In this case, there is a deficiency of the A and B components of the enzyme — the null variant of GM2 gangliosidosis. In variant AB, or juvenile GM2 gangliosidosis, all hexosaminidase components are present, but the activating factor is defective due to mutations in the *GM2A* gene. All types of gangliosidosis are characterized by progressive retardation of psychomotor development and early death of patients, most often under the age of 3 years. The frequency of various types of gangliosidoses in different populations does not exceed 1 : 300,000. An exception is the ethic group of Ashkenazi Jews, in which the incidence of Tay–Sachs disease, reaches 1 : 3000, which makes total screening of heterozygotes and prenatal diagnosis of the disease in high-risk families economically justified. The article highlights the importance of experimental models for studying the molecular basis of pathogenesis and developing various therapeutic approaches, such as bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy and substrate reducing therapy, gene therapy, and genome editing. Clinical examples of patients with gangliosidosis are given to improve the efficiency of diagnostics of these rare diseases by clinicians.

Keywords: review; lysosomal storage disorders; sphingolipidoses; gangliosidoses.

To cite this article:
Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Liazina LV, Vechkasova AO. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses-gangliosidoses. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):93–111. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111

Received: 21.06.2023 **Accepted:** 20.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Ганглиозидозы — это генетически гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных наследственной недостаточностью лизосомных гликогидролаз, участвующих в катаболизме ганглиозидов путем последовательного отделения терминальных сахаров до корового церамида. Для многих типов ганглиозидозов характерен выраженный клинический полиморфизм. GM1-, GM2- и GA2-ганглиозиды являются компонентами гликосфинголипидов, расположенных на внешней поверхности большинства клеточных мембран. Они особенно обильны в нервной системе, где выполняют много функций, участвуя в прорастании нервных клеток, формировании межклеточных контактов и в нейрональной трансмиссии.

Три клинические формы GM1-ганглиозидоза обусловлены наследственной недостаточностью лизосомной β-галактозидазы [58]. Одной из активностей этого полифункционального фермента является высвобождение галактозы из углеводных комплексов и некоторых других субстратов. Его недостаточность приводит к накоплению в нейронах и внутренних органах GM1-ганглиозида и его слабо растворимых сиалопроизводных, а также к нарушению деградации кератансульфата — компонента гликозаминогликанов внеклеточного матрикса хрящевой ткани и других тканей мезенхимного происхождения.

Три генетические формы болезней накопления GM2-ганглиозида связаны с дисфункцией гексозаминидазной активности — болезнь Тея – Сакса, Зандхоффа и ювенильный GM2-ганглиозидоз типа AB [74]. Два фермента непосредственно участвуют в реализации этой активности — гексозаминидаза A и B. Оба вида гексозаминидазы состоят из двух субъединиц — альфа и бета. Кроме того, для взаимодействия липидных субстратов и водорастворимой гидролазы необходимо наличие активирующего фактора. При болезни Тея – Сакса отсутствует или резко снижен компонент A гексозаминидазы, и это снижение обусловлено мутациями в гене альфа-цепи гексозаминидазы — *HEXA* [59]. При этом компонент B присутствует. Поэтому данную форму ганглиозидоза GM2 обозначают как вариант B. Болезнь Зандхоффа связана с мутациями в гене бета цепи гексозаминидазы — *HEXB* [11]. В этом случае, как правило, отсутствует или снижена активность обоих компонентов фермента (A и B), так называемый нулевой вариант GM2-ганглиозидоза. При варианте AB — ювенильном ганглиозидозе GM2 — все компоненты гексозаминидазы присутствуют, но отсутствует или дефектен активирующий фактор вследствие мутаций в гене *GM2A* [1, 76, 89].

Учитывая раннюю клиническую манифестацию тяжелых форм ганглиозидозов в виде мультисистемности поражения, раннего регресса приобретенных навыков, наличия гепатоспленомегалии и нейродегенерации в большинстве случаев в круг дифференциальной диагностики необходимо включать другие болезни из группы лизосомных болезней накопления: сфинголипидозы и мукополисахаридозы [2–9].

GM1-ГАНГЛИОЗИДОЗ

Клиника и эпидемиология

Дефицит бета-галактозидазы является первичным биохимическим дефектом при трех аллельных клинически полиморфных аутосомно-рецессивных формах GM1-ганглиозидоза — острой младенческой, юношеской и взрослой [59]. Младенческая форма генерализованного ганглиозидоза, или нейровисцерального липидоза, характеризуется накоплением GM1-ганглиозидов в центральной и периферической нервной системе, приводящим к нарушению роста, строения и работы синапсов нейронов. При этом основной причиной смерти в возрасте до 2 лет становится церебральная дегенерация. Фенотипические особенности данной формы: развитие лицевых дизморфий по типу «гаргоилизма» (грубые черты лица, уплощенное переносье, гиперплазия десен) и скелетные деформации по типу множественного дизостоза — широкие ребра, гипоплазия позвонков или формирование позвонков клювовидной формы, приводящих к деформации позвоночника (кифоз, сколиоз), тугоподвижность суставов. При офтальмологическом осмотре часто наблюдаются синдром «вишневой косточки», дистрофия макулы. При гистологическом исследовании тканей обнаруживают вакуолизированные лимфоциты. После первого года жизни развиваются тонико-клонические судороги, гиперрефлексия, полная потеря слуха и зрения, с исходом в децеребрационную ригидность. При проведении МРТ головного мозга находят диффузную гипомиелинизацию белого вещества, поражение базальных ганглиев в виде повышения интенсивности сигнала. Накопление галактозосодержащих олигосахаров в печени и селезенке приводит к развитию гепатоспленомегалии, в гломерулярном эпителии почек — к почечной недостаточности, в скелетных мышцах — к миопатии, а в сердечной мышце — к кардиомиопатии.

Юношеские формы характеризуются более поздним началом. Первые симптомы заболевания наблюдаются на втором году жизни в виде задержки психомоторного развития. На третьем году жизни отмечается дальнейшее прогрессирование степени задержки развития, потеря ранее приобретенных навыков, развивается миоклоническая эпилепсия, судорожный синдром, постепенная атрофия зрительных нервов. В исходе заболевания, так же как и при младенческой форме, развивается децеребрационная ригидность, приводящая к летальному исходу в течение 3 лет от начала заболевания.

Возраст дебюта хронической или взрослой формы колеблется от 3 до 30 лет. Первыми симптомами чаще всего становятся прогрессирующая атаксия и дизартрия, пациенты наиболее часто обращаются с данной симптоматикой

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111

к врачу-неврологу и проводится дифференциальная диагностика в группе мозжечковых атаксий. В дальнейшем в клинической картине появляются: пирамидная симптоматика, симптомы прогрессирующей мышечной слабости и атрофия мышц, спиноцеребеллярная атаксия с развитием спастических параличей. Клиническая картина может быть близка к ювенильному паркинсонизму. Характерны умеренная когнитивная дисфункция и атрофия коры головного мозга. Данная форма заболевания распространена в Японии и в странах Южной Америки.

Биохимические основы патогенеза

Все формы GM1-ганглиозидоза вызваны мутациями в гене β-галактозидазы — *GLB1*, для заболевания характерна недостаточность всех трех изоформ фермента (A, B и C), образующихся за счет альтернативного сплайсинга [56]. Бета-галактозидаза катализирует отщепление галактозы от ганглиозидных субстратов и других гликоконьюгатов, и часто она обнаруживается в комплексе с нейраминидазой и катепсином A, который является компонентом поверхностных рецепторов клеток [34]. Существует связь между остаточной активностью фермента и степенью тяжести GM1-ганглиозидоза. Например, остаточная активность β-галактозидазы при младенческой форме заболевания составляет 0,6–1,6 %, при ювенильной форме, как правило, менее 3 % и при взрослой форме колеблется в пределах от 4 до 7 % [92].

Картирование и идентификация гена *GLB1*

Ген *GLB1* расположен в области 3p21.33, его протяженность составляет 62,5 кб, он разделен на 16 экзонов [60, 75, 82]. кДНК гена *GLB1* впервые была изолирована из тканеспецифической библиотеки генов плаценты человека [61]. Ген *GLB1* экспрессируется с образованием двух альтернативно сплайсирующихся транскриптов, один из которых кодирует классический фермент, состоящий из 677 аминокислот, а другой — β-галактозидаз-родственный белок (S-Gal), состоящий из 546 аминокислот и не имеющий ферментативной активности [45]. Оказалось, что S-Gal идентичен эластин-связывающему белку (EBP), который является главным компонентом неинтегринового поверхностного рецепторного комплекса, присутствующего во многих типах клеток [34]. S-Gal функционирует как молекулярный шаперон, облегчая секрецию тропоэластина и его организацию в эластических волокнах.

Мутации в гене *GLB1*

В настоящее время в гене *GLB1* описано несколько десятков мутаций, главным образом миссенс-типа. Описаны также нонсенс-мутации и микродупликации. При этом спектры мутаций при клинически полиморфных формах заболевания различаются [54, 92]. Разные мажорные мутации описаны у пациентов в Японии, Италии и Южной Америке, что указывает на возможность участия «эффекта основателя» в их распространении [35, 46, 75].

Кроме того, некоторые мутации в гене *GLB1* обнаружены у пациентов с одной из форм мукополисахаридоза — синдромом Моркио IVB типа. Опыты по клеточной гибридизации показали, что вариант IVB синдрома Моркио и различные формы GM1-ганглиозидоза принадлежат к одной группе комплементации. Предположение, что различные мутации в гене бета-галактозидазы могут приводить к разным клиническим фенотипам, было высказано давно. Оно основано на существовании широкого спектра естественных субстратов для бета-галактозидазы, что лежит в основе принципа: «один ген — один полипептид — много субстратов» [57]. Поэтому разные мутации в гене *GLB1* могут избирательно нарушать работу фермента по отношению к разным субстратам. Одна и та же мутация R482H, приводящая к замене аргинина на гистидин в 482-й позиции фермента, была идентифицирована как у пациентов с генерализованным ганглиозидозом, так и при синдроме Моркио IVB. Эти данные доказывают аллельную природу различных форм GM1-ганглиозидоза и синдрома Моркио типа B.

При изучении причин различного проявления мутаций оказалось, что те из них, которые обнаруживаются у пациентов с мукополисахаридозом IVB или GM1-ганглиозидозом, сопровождающимся тяжелой кардиомиопатией, приводят к полному отсутствию у больных β-галактозидаз-родственного белка S-Gal и вследствие этого к серьезному нарушению эластогенеза [35].

Экспериментальные модели

Создана трансгенная линия мышей с недостаточностью β-галактозидазы [31]. Аномальные накопления GM1-ганглиозида в спинном и головном мозге мутантных животных были заметны уже в возрасте 3 мес., и к 5 мес. их количество прогрессивно увеличивалось в 2–5 раз. Несмотря на это, никаких неврологических аномалий в возрасте 4–5 мес. у мутантных мышей не наблюдалось. Однако в дальнейшем у них стали заметны тремор, атаксия и двигательные нарушения.

Описана спонтанная модель GM1-ганглиозидоза у собак с гомозиготной миссенс-мутацией в гомологичном гене β-галактозидазы [88].

Один из возможных подходов к терапии наследственных болезней накопления на молекулярном уровне базируется на использовании конкурентных ингибиторов, которые действуют как «химические шапероны» при субингибиторных внутриклеточных концентрациях. В системе *in vitro* и на трансгенной мышиной модели GM1-ганглиозидоза показано, что синтетическая производная галактозы — N-октил-4-эпи-β-валиенамин (NOEV) — является потенциальным ингибитором β-галактозидазы [42]. Добавление этого ингибитора в среду восстанавливает активность фермента в культивируемых мутантных фибробластах человека или мыши при низких внутриклеточных концентрациях, в результате чего заметно снижается внутриклеточное накопление субстрата. Кратковременное

оральное назначение NOEV трансгенным мышам модельной линии ювенильного GM1-ганглиозидоза, экспрессирующим мутантную β-галактозидазу человека с мутацией R201C, приводит к повышению активности фермента в головном мозге и в других тканях животных. Иммуногистохимический анализ показал значительное снижение GM1- и GA1-ганглиозидов в нейрональных клетках мозга мутантных мышей, получающих терапевтические дозы NOEV. В дальнейших исследованиях возможный терапевтический эффект NOEV был подтвержден на мутантных изоформах β-галактозидазы и клетках человека с мутациями в гене *GLB1* [33]. При оральном введении NOEV мутантным животным, моделирующим GM-1-ганглиозидоз, препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и индуцирует высокий уровень активности β-галактозидазы [80]. При раннем начале лечения в течение нескольких месяцев не наблюдается развитие неврологических аномалий и продолжительность жизни животных значительно увеличивается. Таким образом, использование технологии «химических шаперонов» можно считать одной из наиболее перспективных стратегий лечения β-галактозидоза.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

При наличии характерной клинической картины ганглиозидоза проводят биохимическую диагностику. Достоверным считается снижение активности β-галактозидазы в лейкоцитах крови, вакуолизация лимфоцитов в окрашенных мазках крови, повышение экскреции галактоолигосахаридов с мочой и, в меньшей степени, кератансульфата. Гистологически отмечают наличие «пенистых клеток» в биоптатах костного мозга и печени. Типичными изменениями на МРТ головного мозга считаются диффузная гипомиелинизация и повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев. Удобным дополнительным биомаркером для диагностики GM1- и GM2-ганглиозидозов является N-деацилированная форма сфинголипидов (лизосфинголипиды), наличие которой в плазме крови легко определяется методом жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии (LC–MS/MS) [69]. Окончательное доказательство диагноза GM-1-ганглиозидоза — идентификация мутаций в гене *GLB1*.

Патогенетических методов лечения GM-1-ганглиозидоза в настоящий момент не существует, хотя опыты на модельных животных и *in vitro* показывают, что перспективными направлениями являются фермент-заместительна терапия (ФЗТ) и шаперонотерапия [41].

Клинический случай

Мальчик, 04.12.2019 г. р., в возрасте 1 г. 9 мес. осмотрен генетиком в реанимации Детской городской больницы № 1 (ДГБ 1).

Из анамнеза известно: мальчик от 2-й беременности, недоношенность 29 2/7 нед., кесарево сечение в связи с тяжелой преэклампсией у матери. При рождении вес 1700 г, длина 42 см, Апгар 5/6/7 б, состояние тяжелое, дыхательная недостаточность III степени, неврологическая симптоматика, незрелость, интубация трахеи, курсурф, ИВЛ. В первые сутки переведен в ДГБ 1. Получал ИВЛ 105 ч. Перенес ранний неонатальный сепсис, неуточненный. На 10-е сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных, получал антибактериальную, противогрибковую терапию, ингаляционную и симптоматическую терапию. Выписан в возрасте 1 мес. с весом 2000 г, окружность головы 30 см, окружность груди 27 см с диагнозом: «Перинатальное гипоксически-ишемическое заболевание ЦНС, субэпендимальное кровоизлияние в таламо-каудальной вырезке с двух сторон, ранний неонатальный сепсис, респираторный дистресс-синдром (в анамнезе), недоношенность (29 нед.), постконцептуальный возраст 33/34 нед». В анализах крови отмечались особенности: гипопротеинемия, вакуолизация цитоплазмы лимфоцитов. Клинически периодически отмечались пастозность век, стоп, водянка оболочек яичек, признаки асцита по данным УЗИ брюшной полости с возраста 6 мес. Исключались частые лизосомные болезни накопления. Развивался с задержкой психомоторного развития, в 9 мес. не держал голову, не переворачивался, не ползал. В 10 мес. по данным рентгенограмм кисти костный возраст соответствовал двум годам. КТ головного мозга: частичный краниосиностоз саггитального и правого коронарного швов. МРТ: асимметричная смешанная гидроцефалия, дисгенезия мозолистого тела. По данным нейровизуализации и спинномозговой пункции признаки внутричерепной гипертензии. Проведено оперативное лечение: транссептальное вентрикулоперитонеальное шунтирование. Проводилась пункция мошонки для извлечения избытка жидкости. С возраста 11 мес. мама отмечает регресс ранее приобретенных навыков, по данным УЗИ — спленомегалия. Исключались наследственные заболевания: аминоацидопатии, органические ацидурии, дефекты бета-окисления жирных кислот, лизосомные болезни накопления. Кариотип 46,XY — нормальный мужской. Проведен хромосомный микроматричный анализ — патогенного хромосомного дисбаланса не выявлено. Исследование ДНК-панели в 2020 г. — патогенных вариантов не выявлено, в том числе в гене *GLB1*. Учитывая несоответствие клинических данных и результатов молекулярно-генетического исследования проведено секвенирование экзома от 05.08.2021. В гене *GLB1* выявлены варианты с неизвестным клиническим значением c.1175T>G/c.438_440delTCT (p.Leu392Arg/p.Leu147del).

При осмотре в возрасте 1 г. 9 мес. в стационаре: ребенок в тяжелом состоянии, выраженный отечный синдром, грубая задержка психомоторного развития. Гидроцефальная форма черепа. Запавшая переносица, удлиненный фильтр, гипертрофия десен. Низкое расположение ушных раковин. Диффузная мышечная гипотония. Отечность передней брюшной стенки, гепатоспленомегалия, асцит. Гидроцеле. Частичная атрофия зрительных нервов. Тугоухость. ЭЭГ без эпиактивности. В стационаре проводились

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111

мероприятия по удалению выпота в брюшной полости (асцит — извлечен 1 л жидкости), пункция мошонки (250 мл), шунтирование. По клинической картине течение заболевания прогредиентное, с учетом молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз: «GM1-ганглиозидоз, младенческая форма». Рекомендовано определение бета-D-галактозидазы, определение выявленных вариантов у родителей.

19.11.2021: фермент бета-D-галактозидаза [(GM1-ганглиозидоз, мукополисахаридоз IV типа 0,54 нМ/(мл · ч) (норма 2–30)]. Таким образом диагноз GM1-ганглиозидоза подтвержден клиническими данными, данными биохимического и молекулярно-генетического исследований.

БОЛЕЗНЬ ТЕЯ – САКСА (АМАВРОТИЧЕСКАЯ ИДИОТИЯ ТЕЯ – САКСА), GM-2-ГАНГЛИОЗИДОЗ I ТИПА

Клиника и эпидемиология

GM-2-ганглиозидоз I типа, или болезнь Тея – Сакса, — это прогрессирующее нейродегенеративное аутосомно-рецессивное заболевание, тяжелый младенческий вариант которого характеризуется летальным исходом в возрасте до 3 лет. В патогенетическом отношении болезнь обусловлена дефицитом фермента гексозаминидазы А. Заболевание дебютирует чаще всего в 4–6 мес. жизни с утраты ранее приобретенных навыков (удержания головы, переворачивания, гуления, фиксации взгляда и слежения за предметом), появления синдрома мышечной гипотонии, снижения интереса к общению. К 8–10 мес. жизни развивается полная потеря всех приобретенных психомоторных навыков и полное отсутствие реакции на окружающих людей и игрушки, развиваются бульбарный и псевдобульбарный синдром, парезы и параличи. При офтальмоскопии на глазном дне выявляют симптом «вишневой косточки», атрофию зрительных нервов, приводящих к развитию полной потери зрения. Для детей с болезнью Тея – Сакса характерен высокий порог реакции на звуковые и другие раздражители, с развитием судорожного синдрома, чаще по тоническому типу, с резистентностью к противосудорожной терапии. Прогноз для жизни неблагоприятный. Летальный исход в возрасте около 2 лет на фоне кахексии и тяжелой неврологической симптоматики с исходом в децеребрационную ригидность. Гистологически выявляют накопления Gm2-ганглиозидов в клетках центральной нервной системы и внутренних органах.

Для болезни Тея – Сакса характерен клинический полиморфизм, и помимо вышеописанного тяжелого младенческого варианта GM-2-ганглиозидоза I типа выделяют инфантильную и ювенильную формы, характеризующиеся более поздним дебютом ближе к 5 годам и летальным исходом до 15 лет. Первые симптомы данных форм заболевания — это нарушение походки, атаксия, интенционный тремор конечностей и дизартрия. Заболевание носит прогрессирующий характер с развитием экстрапирамидных расстройств, мышечной дистонии, психозов, шизофреноподобных нарушений поведения. На поздних сроках болезни выявляют офтальмологические симптомы в виде снижения зрения за счет пигментной дегенерации сетчатки, симптома «вишневой косточки», частичной атрофии зрительных нервов. Описаны редкие взрослые формы GM-2-ганглиозидоза I типа с поздним дебютом и медленным прогрессированием заболевания, среди которых выделяют очень мягкий псевдо-АВ-вариант [52, 85].

Наибольшая частота болезни Тея – Сакса — 1 на 3000 новорожденных, наблюдается среди евреев восточно-европейского происхождения. В других этнических группах и популяциях распространенность заболевания на два порядка ниже и обычно не превышает 1 : 300 000. Такие значительные различия по частоте заболевания не могут быть связаны только с эффектом основателя. Для объяснения наблюдаемой популяционной изменчивости привлекаются гипотезы генетического дрейфа, селективного преимущества гетерозигот, учитываются миграционные, социальные и религиозные особенности евреев ашкеназов [49, 72, 93].

Биохимические основы патогенеза

В основе патогенеза I типа GM2-ганглиозидоза лежит недостаточность альфа-цепи фермента гексозаминидазы А [59]. Каждый из двух компонентов гексозаминидазы А и В является гетеро- или гомополимером, состоящим из одной или двух полипептидных субъединиц — альфа и бета, кодируемых двумя разными генами — *HEXA* и *HEXB*. Альфа- и бета-цепи данного фермента структурно схожи [11]. Гомология между ними по аминокислотной последовательности достигает 57 %. Соответственно, между генами *HEXA* и *HEXB* обнаружена 55 % гомология по нуклеотидной последовательности. Гексозаминидаза А состоит из альфа- и бета-цепей, то есть имеет структуру (альфа-бета)2. Гексозаминидаза В является гомополимером и состоит только из бета-цепей. При развитии дефицита бета-субъединиц компенсаторно увеличивается синтез альфа-цепей, что приводит к образованию гексополимера (6-альфа), называемого гексозаминидаза S. В норме этот вариант гексозаминидазы также присутствует в крови.

Идентифицированы домены в гексозаминидазе, ответственные за разную субстратную специфичность. Активный сайт в бета-субъединице преимущественно деградирует естественные субстраты, в то время как активный сайт альфа-субъединицы действует против сульфатированных субстратов [55, 66]. Только гексозаминидаза А вместе с GM2-активаторным белком может деградировать GM2-ганглиозид.

Степень тяжести течения заболевания коррелирует с остаточной активностью фермента гексозаминидазы А [79].

При классической форме активность составляет 0,1 %, при ювенильной форме — 0,5 %, при взрослых формах — 2–4 %. При остаточной активности 11–20 % развивается мягкий псевдо-АВ-вариант со стертой клиникой. Выделяют редкий вариант В1, характеризующийся нормальной активностью фермента *in vitro* и сниженной активностью *in vivo*.

Картирование и идентификация гена *HEXA*

Все формы GM-2-ганглиозидоза I типа являются аллельными заболеваниями и обусловлены присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене *HEXA* [63, 64]. Первые указания на локализацию гена *HEXA* в хромосоме 15 были получены при изучении синтенных групп генов у мышей и человека [39]. Эти данные нашли подтверждение при иммунологическом анализе гетерополимерной гексозаминидазы А, образующейся в соматических гибридных клетках мышь – человек. Было показано, что в гибридных клонах клеток, не имеющих хромосомы 15, но содержащих фрагмент хромосомы 15 человека, гексозаминидаза А составлена из альфа-цепей человека и бета-цепей мыши [19]. Более точному картированию и изоляции кДНКовых последовательностей гена *HEXA* способствовало обнаружение двух пациентов с делецией в длинном плече хромосомы 15, включающей район локализации гена *HEXA* [26]. Использование кДНКовых клонов в качестве зондов для высокоразрешающей гибридизации *in situ* позволило отнести *HEXA* в область 15q23-q24 [50]. Кодирующая часть гена *HEXA* разделена на 14 экзонов, распределенных на площади в 35 кб геномной ДНК [70]. В разных тканях наблюдается дифференциальная транскрипция 3'-нетранслируемой области гена *HEXA* с образованием двух тканеспецифических изоформ альфа-цепи гексозаминидазы.

Мутации в гене *HEXA*

В настоящее время у пациентов с различными формами GM2-ганглиозидоза I типа идентифицировано более сотни различных мутаций в гене *HEXA*. Чаще встречаются миссенс-мутации, обнаружены также небольшие структурные перестройки и сплайсинговые мутации. Мажорными мутациями при классической форме болезни Тея – Сакса являются инсерция четырех нуклеотидов в экзоне 11 и сплайсинговая мутация в интроне 12 гена *HEXA* [10, 48]. Их частоты среди гетерозигот, принадлежащих к группе евреев-ашкеназов, достигает 70 и 20 % соответственно. Первая мутация, хотя и с меньшей частотой, распространена также среди пациентов с болезнью Тея – Сакса не еврейского происхождения. Инсерция четырех нуклеотидов приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного терминирующего кодона. В опытах по сайт-направленному мутагенезу было показано, что мутантный ген в этом случае транскрибируется нормально, но процессинг первичного РНК-транскрипта нарушен, так что мРНК, практически, не обнаруживается [54].

Мажорной при взрослой форме болезни Тея – Сакса является миссенс-мутация в экзоне 7, приводящая к замене глицина на серин в 269-м положении — G269S [52]. В опытах *in vitro* было показано, что подобная замена резко снижает каталитическую активность альфа-субъединицы гексозаминидазы А [14]. Хотя мутация не оказывает прямого повреждающего эффекта на процесс альфа-димеризации, ее косвенное влияние на димер связано с нарушением устойчивости скрученных мутантных альфа-цепей при физиологических температурах. Эта «взрослая» мутация распространена как в еврейских, так и в не еврейских популяциях. В дальнейшем было показано, что три мажорные мутации — инсерция 4 нуклеотидов в экзоне 11, сплайсинговая мутация в интроне 12 и «взрослая» миссенс-мутация в экзоне 7 — объясняют 98 % всех случаев болезни Тея – Сакса среди евреев-ашкеназов.

При обследовании более 46 тыс. американских евреев, 88 % из которых были выходцами из Польши или России, частота гетерозиготного носительства мутантных аллелей в гене *HEXA* составила 3,2 % [65]. Это значение было вдвое больше для евреев, эмигрировавших в США из Австрии, Венгрии или Чехословакии. Распределение среди гетерозиготных носителей еврейского и не еврейского происхождения четырех классов мутаций: трех упоминавшихся выше мажорных мутаций — инсерций нуклеотидов в экзоне 11, сплайсинговой мутации в интроне 12, «взрослой» миссенс-мутации в экзоне 7 (G269S) — и неидентифицированных мутаций, составило 73 : 15 : 4 : 8 против 16 : 0 : 3 : 81 соответственно [64]. Подобные результаты были получены и при исследовании других выборок гетерозиготных носителей еврейского и не еврейского происхождения [29]. Выявление мутаций, характерных для различных этнических групп, дает возможность осуществлять профилактические мероприятия, такие как скрининг гетерозиготного носительства для формирования групп риска и планирования пренатальной диагностики в таких семьях. Например, в США и Израиле созданы и работают уже два десятилетия программы скрининга GM2-ганглиозидоза I типа для лиц еврейского происхождения, что привело к резкому снижению числа случаев этой болезни среди новорожденных.

Среди пациентов различного этнического происхождения с вариантом В1 болезни Тея – Сакса также найдена специфическая миссенс-мутация [83]. Эта форма заболевания особенно распространена в северной части Португалии и часто протекает там по ювенильному типу. У всех исследованных пациентов с вариантом В1, за исключением одного из Чехословакии, была найдена однотипная аминокислотная замена в 178-м положении белка, обусловленная G-A-трансверсией в экзоне 5 гена. Примечательно, что у чешского пациента в той же самой позиции была обнаружена другая миссенс-мутация. В зрелом процессированном белке мутантный сайт расположен на расстоянии около 90 аминокислот от N-конца.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111

В соответствии с результатами компьютерного анализа было высказано предположение, что мутации в этой области могут существенно менять вторичную структуру фермента. Это предположение нашло подтверждение в прямых экспериментах по сайт-направленному мутагенезу. Было показано, что мутации в 178-м положении нарушают каталитическую активность альфа-субъединицы гексозаминидазы А. Специфическая миссенс-мутация, сопровождающаяся аминокислотной заменой в 247-м положении альфа-субъединицы (R247W), идентифицируется у 32 % гетерозиготных носителей не еврейского происхождения с псевдонедостаточностью гексозаминидазы А [85]. При этой форме болезни Тея – Сакса у носителей сохраняется высокая каталитическая активность фермента.

Во франко-канадской популяции превалирующим патогенным вариантом в гене *HEXA* является протяженная делеция длиной 7,6 кб, затрагивающая часть первого интрона, первый экзон, промоторную область и последовательность из 2 кб, расположенную с 5'-конца от промотора [47]. Эта делеция была обнаружена в 18 из 22 независимо сегрегирующих мутантных хромосом пациентов данной этнической группы. При секвенировании точек разрыва было выявлено присутствие двух сходным образом ориентированных Alu-последовательностей, расположенных на концах делеции. По-видимому, делеция возникла во время гомологичной рекомбинации и неравного кроссинговера между Alu-последовательностями. Интересно, что носители этой делеции в большинстве своем были выходцами из юго-восточного Квебека. Восстановлены родословные этих людей, насчитывающие, в среднем, 12 поколений [21]. Идентифицировано 60 предков и 80 европейских основателей, общих для всех исследованных носителей этой делеции.

Экспериментальные модели

Сконструирована трансгенная «нокаут»-линия мышей *Hexa*(–/–) с инактивированным геном гексозаминидазы А [84]. Хотя у мутантных животных происходит накопление GM2-ганглиозидов в ЦНС, никаких видимых поведенческих или неврологических аномалий не развивается. Было высказано предположение, что в линии *Hexa*(–/–) катаболизм накопленного GM2 осуществляется посредством комбинированного действия сиалидазы и бета-гексозаминидазы. Сиалидаза отщепляет сиаловую кислоту от накопленного GM2-ганглиозида, формируя гликолипид GA2, который в дальнейшем расщепляется бета-гексозаминидазой. Для проверки этого предположения была сконструирована трансгенная линия мышей с комбинированной недостаточностью HEXA и сиалидазы NEU3 — Hexa(–/–)Neu3(–/–) [78]. При рождении у мутантных животных не было видимых аномалий, но в их мозге происходило аномальное накопление GM2-ганглиозида, сопровождающееся прогрессирующей нейродегенерацией, наблюдалась цитоплазматическая вакуолизация нейронов и плейоморфные включения в клетках многих других органов. Смерть наступала в возрасте от 1,5 до 4,5 мес. Таким образом, фенотипические аномалии в линии Hexa(–/–)Neu3(–/–) соответствуют нейропатологическим и клиническим проявлениям болезни Тея – Сакса с ранним началом, а сама линия является адекватной моделью этого заболевания, пригодной для разработки возможных терапевтических подходов и изучения патогенетических механизмов хронического нейровоспаления, индуцированного накоплением GM2-ганглиозида [22].

Сконструирована оригинальная клеточная модель болезни Тея – Сакса [86]. Из биоптатов кожи пациентов с болезнью Тея – Сакса были изолированы плюрипотентные стволовые клетки и затем произведена их дифференцировка в невральные стволовые клетки (TSD NSCs), в которых наблюдали все признаки лизосомного накопления липидов. Введение в культуру этих клеток рекомбинантной гексозаминидазы А человека или двух небольших молекулярных шаперонов — 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HpβCD) и δ-токоферола — приводило к снижению скорости накопления липидов, что подтверждает перспективность использования ферментозамещающей и фармакологической шаперонотерапии болезни Тея – Сакса.

В генотерапевтических опытах, проведенных на трансгенной линии мышей *Hexa*(–/–), показано, что максимальная активность гексозаминидазы А достигается только при аденовирусном введении обоих генов *HEXA* и *HEXB* [30]. В этом случае происходит массированная секреция фермента из печени в кровь и полное или частичное восстановление его активности во всех исследованных периферических тканях. В этих экспериментах показана необходимость гиперэкспрессии обеих субъединиц гетеродимерного белка для получения высокого уровня его секреции у мышей, дефектных лишь по одной из субъединиц.

Лабораторная диагностика и профилактика

Наличие микроцефалии в сочетании с судорожным синдромом, симптомом «вишневой косточки» и резко выраженной реакцией младенца на звук позволяют заподозрить GM2-ганглиозидоз I типа. Верификация диагноза проводится путем исследования активности гексозаминидазы А и В в лейкоцитах, сыворотке крови. При болезни Тея – Сакса наблюдается низкая активность гексозаминидазы А при сохранении нормальной или повышенной активности гексозаминидазы В и тотальной гексозаминидазы.

К настоящему времени не разработано патогенетических методов терапии болезни Тея – Сакса. Однако на экспериментальных моделях показана перспективность различных подходов для коррекции неврологических проявлений данного заболевания, таких как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, шаперонотерапия, ферментная заместительная, субстратредуцирующая и генная терапия [16]. Основная трудность при

использовании этих стратегий связана с необходимостью коррекции патологических процессов в ЦНС. В связи с этим исследуются возможности преодоления гематоэнцефалического барьера путем введения необходимых веществ интратекально или интравентрикулярно, а также использование специальных пептидов, облегчающих транспортировку лекарственных препаратов из капиляров ЦНС к нейронам. При этом наиболее эффективными способами доставки, по-видимому, являются современные методы генной терапии и геномного редактирования [37].

GM-2-ГАНГЛИОЗИДОЗ II ТИПА, БОЛЕЗНЬ ЗАНДХОФФА (САНДХОФФА)

Клиника и эпидемиология

В основе патогенеза GM-2-ганглиозидоза II типа лежит дефицит фермента бета-гексозаминидазы А и В. Клинически заболевание близко к болезни Тея – Сакса. Первые симптомы в виде регресса ранее приобретенных психомоторных навыков заметны уже в первые 6 мес. жизни. При осмотре отмечается макроцефалия или вторичная микроцефалия, мышечная гипотония, неврологическая симптоматика (пирамидные нарушения, мозжечковая атаксия, гиперрефлексия, дизартрия). Описаны нарушения потоотделения и низкая толерантность к повышенной температуре. Офтальмологические проявления: симптом «вишневой косточки», слабовидение и слепота. Заболевание протекает прогредиентно, приводя к летальному исходу до 3-летнего возраста. Гистологически обнаруживают накопление GM2-ганглиозидов в центральной нервной системе и внутренних органах. В отличие от болезни Тея – Сакса в структуре заболевания присутствует макроглоссия, гепатоспленомегалия, кардиомегалия и скелетные дисплазии.

Болезнь Зандхоффа относится к числу редких аутосомно-рецессивных заболеваний. Частота больных среди новорожденных, обычно, не превышает 1 : 300 000. Интересно, что частота носительства мутаций среди евреев ашкеназов в гене *HEXB* составляет 1 : 1000, тогда как в других популяциях несколько выше — 1 : 600 [17].

Необычно высокая частота инфантильной формы болезни Зандхоффа, зарегистрирована на Кипре среди небольшой религиозной группы христиан маронитов (Christian Maronite) [24]. Оказалось, что у всех этих больных имеется специфическая гомозиготная мутация в гене *HEXB* — делеция аденина в 76-й позиции. Частота гетерозиготного носительства этой делеции в данной группе составляет 14 %, а среди членов семей с историей заболевания — превышает 50 %. Столь высокие частоты данной мутации объясняются эффектом основателя.

Биохимические основы патогенеза

Все варианты GM2-ганглиозидоза II типа обусловлены наследственной недостаточностью бета-цепи гексозаминидазы. При этом у больных, как правило, отсутствуют оба компонента гексозаминидазы — А и В, а общая ферментативная активность гексозаминидазы в сыворотке крови не превышает 5 %. Наряду с классическим вариантом болезни Зандхоффа описаны редкие ювенильные и даже взрослые формы заболевания, при которых активность гексозаминидазы достигает 20–40 % по сравнению с нормой. Несмотря на большое сходство между GM2-ганглиозидозом I и II типа по общей клинической картине, болезнь Зандхоффа хорошо диагностируется по особенностям каталитической гексозаминидазной активности и по наличию у больных гепатоспленомегалии.

Показано, что активность гексозаминидазы А в культивируемых клетках пациентов с болезнью Тея – Сакса восстанавливается при их слиянии с клетками пациентов с болезнью Зандхоффа, то есть происходит генетическая комплементация дефекта. В гетерокарионах, образующихся в результате слияния культивируемых клеток пациентов с классической и ювенильной или даже взрослой формами болезни Зандхоффа, комплементации не происходит, так как эти заболевания являются аллельными вариантами, обусловленными присутствием различных мутаций в одном и том же гене *HEXB*. Разработаны методы исследования активности гексозаминидазы для скрининга болезней Тея – Сакса и Зандхоффа у новорожденных в сухих пятнах крови на фильтр-бланках [18].

Картирование и идентификация гена *HEXB*

С использованием методов соматической гибридизации было показано, что ген *HEXB* локализован в хромосоме 5 [28]. Описание ребенка, у которого наряду с болезнью Зандхоффа была обнаружена возникшая *de novo* сбалансированная транслокация t(5;13)(q11; p11), позволило не только уточнить локализацию гена *HEXB* в длинном плече хромосомы 5, но и идентифицировать этот ген [43]. Протяженность гена *HEXB* составляет около 40 кб [71]. Его кодирующая область разделена на 14 экзонов. Мы уже отмечали высокий процент гомологии между генами, кодирующими альфа- и бета-субъединицы гексозаминидазы. Более того, 12 из 13 интронов этих генов разрывают кодирующую область в гомологичных позициях. Не вызывает сомнения то, что гены *HEXA* и *HEXB* эволюционировали путем дупликации от общего предка.

Мутации в гене *HEXB*

Наиболее частой мутацией при детских формах болезни Зандхоффа является протяженная 16-кб делеция, захватывающая промоторную область, первые пять экзонов и часть интрона 5 гена *HEXB* [53]. Делеция, по-видимому, возникает в результате рекомбинации между двумя Alu-последовательностями, при этом точки разрыва должны быть локализованы посредине между левым и правым плечом каждого Alu так, чтобы при делеции интактный Alu-элемент восстановился. Эта 16-кб делеция составляет 27 % среди мутантных аллелей пациентов с тяжелым течением болезни Зандхоффа [44].

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111

Часто у больных обнаруживается еще более протяженная делеция размером около 50 кб, также начинающаяся в интроне 5 и выходящая в 5'-направлении за пределы гена *HEXB* [12]. В частности, эта делеция была обнаружена в 46 % мутантных хромосом у 14 неродственных пациентов, живущих в разных частях Европы [13].

По крайней мере, три мутации, нарушающие сплайсинг, были идентифицированы у пациентов с ювенильными формами болезни Зандхоффа. Одна из них — G-A-транзиция, расположенная недалеко от 3'-конца интрона 12 — приводит к созданию нового сайта сплайсинга, в результате чего происходит инсерция в мРНК 24 нуклеотидов из 3'-концевой последовательности интрона 12 [51]. Другая сплайсинговая мутация приводит к инсерции в мРНК 18-нуклеотидной последовательности экзона 14 [23]. И третья мутация — замена С на Т в 8-й позиции экзона 11, сопровождающаяся заменой пролина на лейцин в 417-й позиции бета-цепи гексозаминидазы — приводит к активации криптического сайта сплайсинга и ошибочному вырезанию экзона 11 [87]. В прямых экспериментах по трансфекции мутантной кДНК было показано, что эта замена ингибирует правильный отбор нормального 3'-сайта сплайсинга.

Описаны интересные случаи межаллельной комплементации в гене *HEXB*. В частности, у пациентов, принадлежащих одной франко-канадской семье, 16-кб делеция, часто встречающаяся при самых тяжелых формах болезни Зандхоффа, в компаунде с нарушающей сплайсинг миссенс-мутацией в экзоне 11, описанной впервые в Японии у пациента с ювенильной формой заболевания, проявлялась как взрослая форма с крайне мягким течением заболевания [44].

Экспериментальные модели

Создана трансгенная линия *Hexb*(–/–) с инактивированным геном бета-гексозаминидазы, моделирующая болезнь Зандгоффа [67]. В отличие от линии *Hexa*(–/–) у мышей линии *Hexb*(–/–) развивается тяжелая нейродегенеративная болезнь со спастикой, мышечной слабостью, ригидностью, тремором и атаксией. В мозге мутантных животных дополнительно откладывается избыток гликолипида GA2, а также наблюдается массивное истощение аксонов спинного мозга вследствие нейронального накопления GM2 с последующей гибелью нейронов, носящей характер апоптоза [36]. По-видимому, накопление GM2-ганглиозида или его производных в мозге служит своеобразным триггером для переключения геномной программы клеток на апоптоз.

Предполагается, что прогрессирующий неврологический фенотип в линии *Hexb*(–/–) связан с выработкой у мутантных мышей аутоиммунитета по отношению к ганглиозидам. Это подтверждается присутствием в сыворотке крови антиганглиозидных аутоантител и появлением в мозге животных IgG [91]. Чтобы определить роль этих антител, у мутантных животных линии *Hexb*(–/–) дополнительно был разрушен ген Fc-рецептора γ (*FCER1G*), продукт которого играет ключевую роль в развитии аутоиммунитета. Несмотря на то что накопление GM2-ганглиозидов в мозге двойных мутантов сохранялось на прежнем уровне, их продолжительность жизни значительно увеличилась, неврологический фенотип был выражен слабее, и уменьшилось число апоптозных клеток в ЦНС. По-видимому, аутоиммунитет играет важную роль в патогенезе болезни Зандхоффа, и антиганглиозидные аутоантитела могут быть использованы в качестве мишени для терапии.

При двойном нокауте генов *Hexa* и *Hexb* у трансгенных мышей наряду с проявлениями ганглиозидоза развиваются признаки мукополисахаридоза [73]. Мутантные животные модельной линии мышей, в которой одновременно были нарушены системы синтеза и деградации гликосфинголипидов, имели улучшенные неврологические характеристики и большую продолжительность жизни, так как гликосфинголипиды у них не накапливались [40]. Однако в более позднем возрасте у них развивалась неврологическая болезнь, обусловленная накоплением другого класса субстратов — олигосахаридов.

Одна из возможных стратегий лечения GM-2-ганглиозидозов основана на использовании ингибиторов биосинтеза гликосфинголипидов. К числу таких ингибиторов относится N-бутилдеоксинойиримицин. Этот препарат был апробирован в клинических испытаниях для лечения ненейронопатической формы болезни Гоше I типа. На трансгенных линиях мышей *Hexa*(–/–) и *Hexb*(–/–) было показано, что при приеме этого ингибитора снижается накопление гликосфинголипидов не только в периферических тканях, но и в мозге мутантных животных, что приводит к увеличению продолжительности их жизни и более мягким проявлениям неврологического фенотипа в линии *Hexb*(–/–) [38, 68].

Основные патологические процессы при GM2-ганглиозидозе развиваются в ЦНС. Однако гены *HEXA* и *HEXB* экспрессируются не только в нейронах, но в других типах клеток. На основании этих данных была предпринята попытка генотерапевтической коррекции основных патологических проявлений болезни Зандхоффа на модельной линии *Hexb*(–/–) путем введения селективных векторов AAV-BR1-CAG-*HEXA* и AAV-BR1-CAG-*HEXB* в эндотелиальные клетки мозга [25]. В системе *in vitro* было показано, что в трансдуцированных клетках начинается производство соответствующих ферментов. В системе *in vivo* внутривенное введение взрослым и новорожденным животным соответствующих генотерапевтических векторов приводило к увеличению продолжительности их жизни, улучшению многих неврологических показателей, активации астроцитов и снижению уровня накопления GM2-ганглиозида и гликолипида GA2. Таким образом, эндотелиальные клетки можно рассматривать как адекватную мишень для генотерапии GM2-ганглиозидоза и, возможно, других лизосомных болезней.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111

Лабораторная диагностика и лечение

Сочетание клинических признаков GM2-ганглиозидоза с гепатоспленомегалией и низкой активностью гексозаминидазы А, гексозаминидазы В и тотальной β-гексозаминидазы в лейкоцитах, сыворотке крови и фибробластах позволяет диагностировать болезнь Зандхоффа. Дополнительными исследованиями являются определение пенистых клеток в пунктате костного мозга и гиперэкскреция с мочой N-ацетилглюкозаминсодержащих олигосахаридов. Диагноз считается доказанным при идентификации мутаций в гене *HEXB*.

В настоящее время патогенетическая терапия GM2-ганглиозидозов не разработана. Однако в ряде медицинских центров исследуется возможность применения для этих заболеваний современных терапевтических подходов, таких как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ФЗТ и субстратредуцирующая терапия; фармакологическая шаперонотерапия, генная терапия и геномное редактирование [37]. Так, например, *in vitro* показана перспективность ФЗТ болезни Тея – Сакса с использованием рекомбинантных форм гексозаминидазы А и В (rhHex-A и rhHex-B), произведенных в дрожжевой системе *Pichia pastoris* [27]. В культуре фибробластов оба фермента проникают в клетки путем эндоцитоза, опосредованного маннозным и маннозо-6-фосфатным рецепторами, и достигают лизосом, что приводит к снижению уровня накопления липидов и уменьшению объема лизосом.

Главной проблемой генотерапевтических проектов является необходимость создания высоких уровней альфа- и бета-субъединиц гексозаминидазы в нужном соотношении и безопасная доставка их во все патологические органы и ткани. С этой целью созданы новые бицистронные лентивирусные векторы, показавшие свою эффективность и безопасность как *in vitro*, так и *in vivo* на трансгенных линиях мышей, моделирующих GM2-ганглиозидоз. Перспективна также новая система генного редактирования с использованием модифицированной мю-субъединицы гексозаминидазы человека (HEXM), способной деградировать GM2-ганглиозиды путем образования гомодимеров [62].

БОЛЕЗНЬ ТЕЯ – САКСА (АМАВРОТИЧЕСКАЯ ИДИОТИЯ ТЕЯ – САКСА), GM2-ГАНГЛИОЗИДОЗ, ТИП АВ

Клиника и эпидемиология

Третий тип GM2-ганглиозидоза, или вариант АВ болезни Тея – Сакса, связан с мутациями в гене активирующего фактора *GM2A*, необходимого для разрушения GM2-ганглиозида гексозаминидазой А [20]. Клинически вариант АВ GM2-ганглиозидоза соответствует варианту В болезни Тея – Сакса. Дебют в первые месяцы жизни, характерны симптом «вишневой косточки» с последующей дегенерацией макулы и потерей зрения, а также прогрессирующая задержка психомоторного развития. В исходе болезни формируется макроцефалия и децеребрационная ригидность. Летальный исход наступает ближе к 3 годам вследствие поражения ЦНС и/или интеркуррентных инфекций.

Биохимические основы патогенеза

При этой форме болезни присутствуют оба компонента гексозаминидазы — А и В, и каталитическая активность этих ферментов находится в пределах нормы. Диагностика АВ- и псевдо-АВ-вариантов заболевания осуществляется путем биохимического анализа ферментативной активности гексозаминидазы по отношению к определенным субстратам. GM2 активатор является растворимым низкомолекулярным белком, способным связываться с GM2-ганглиозидом, экстрагировать его из мембраны и переводить в растворимую форму в составе активатор/липидного комплекса, формирующего субстрат для гексозаминидазы А.

Картирование и идентификация гена *GM2A*

Впервые ген, кодирующий GM2-активаторный белок, был картирован в хромосоме 5 методом соматической гибридизации [15]. Присутствие псевдогена *GM2AP* в хромосоме 3 долгое время затрудняло точное картирование функционального гена *GM2A*. Однако в дальнейшем его принадлежность хромосоме 5 была подтверждена [89] и разными независимыми методами определена цитогенетическая область его локализации — 5q32-q33 [32, 81]. Обнаружение миссенс-мутаций в гене *GM2A* у больных с вариантом АВ GM2-ганглиозидоза явилось окончательным доказательством его участия в генетическом контроле этого состояния [77, 90].

Мутации в гене *GM2A*

Показано, что одна из миссенс-мутаций в гене *GM2A* — R169P, приводит к преждевременной деградации мутантного GM2-активатора либо во время посттрансляционного созревания, либо после достижения этим белком лизосом.

Лабораторная диагностика

Диагностика АВ варианта при наличии клинических признаков GM2-ганглиозидоза проводится путем исследования активности гексозаминидазы А и Б в лейкоцитах, сыворотке крови и других тканях. При сохранении нормальной активности тотальной гексозаминидазы и гексозаминидазы В, активность гексозаминидазы А остается в норме только по отношению к флюорогенным и хромогенным субстратам, но наблюдается ее недостаточность по отношению к естественному субстрату (^{3}H-GM$_2$).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14493-111

Клинический случай

Сибсы ША, 1982 г. р., и ШН, 1984 г. р., из г. Невель консультированы в медико-генетическом центре Ленинграда. Дети от неродственного брака, вредности на работе у родителей нет. Наследственность не отягощена.

Пробанд ША (мальчик), 1982 г. р. Мальчик от 2-й беременности (1-я беременность — выкидыш на сроке 12 нед.) без особенностей, от первых родов на 42-й неделе беременности. При рождении вес 3000 г, длина 51 см, закричал сразу. Психомоторное развитие до года: голову удерживал с 1–1,5 мес., самостоятельно сел в 5 мес., пошел с 1 г. 1 мес. Первые зубы с 8 мес. Первые слова с 10 мес. С 3,5 лет появились судороги на фоне полного здоровья. К 5 годам перестал ходить, утрата речевых навыков и интереса к окружающему, обращенную речь не понимает. При осмотре в возрасте 5 лет: правильного телосложения. Мышечный тонус умеренно повышен по пирамидному типу. Сухожильные рефлексы с рук оживлены, с ног — спастичные. Патологические стопные знаки и клонусы стоп. Стоит с опорой, но отмечается тремор ног, ползает хорошо. Игрушки интереса не вызывают. Обращенную речь не понимает. При офтальмоскопии: диски зрительных нервов бледные, монотонные, ретинальные сосуды узкие, обеднение сосудистого рисунка. В макулярной области крапчатость, чередование пигментированных и желтоватых очагов. За несколько недель судорожный синдром фармакорезистентный, постепенное нарастание числа гиперкинезов, тремора, атаксии, мышечного тонуса, спастичность. Потеря глотательного рефлекса, способности передвигаться.

Сибс ШН (девочка), от 3-й беременности, протекавшей без патологии, от вторых срочных родов. Вес при рождении 3,3 кг. К груди приложена на 3-и сутки (риск резус-конфликта с матерью), выписана из роддома на 7-е сутки. Психомоторное развитие до года: голову удерживала с 2 мес., начала садиться с 5 мес., пошла и начала произносить отдельные слова с 12 мес. С 2 лет дебют генерализованных судорожных приступов. В возрасте 3 лет обследована в отделении неврологии: речь на уровне нескольких слов. Черепно-мозговые нервы без патологии. Мышечный тонус удовлетворительный. Сухожильный рефлексы высокие, с расширенными зонами, клонусы стоп. Патологические стопные знаки (+). Самостоятельно ходит. Взгляд фиксирует только на короткое время, практически не следит за предметом. Речь — звукопроизношение. Отмечаются генерализованные судорожные приступы с потерей сознания и атонические приступы с внезапными падениями. В динамике появление тремора, атаксии, гиперкинезов с утратой интереса к окружающим.

Осмотр офтальмолога: у обоих детей атрофия дисков зрительных нервов и пигментация в макулярной области обоих глаз. Проведено биохимическое исследование: определена активность фермента гексозаминидазы А. У ША активность фермента составила 14 %, у ШН — 17 % от нормы. Таким образом, на основании проведенного биохимического исследования исключены I и II типы GM2-ганглиозидоза. Для исключения АВ варианта GM2-ганглиозидоза биохимические исследования не проводились в связи с технической невозможностью проведения исследований на тот момент времени.

Диагноз ганглиозидоза по совокупности клинических и офтальмологических данных представлялся убедительным и правомочным на момент 1987 г. Тип наследования аутосомно-рецессивный, риск для сибсов 25 %.

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

Authors' 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Т. 2 / под ред. А.И. Карпищенко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.

2. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика — путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 115–121. DOI: 10.17816/PED41115-121

3. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–84. DOI: 10.17816/PED12273-83

4. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1997. 287 с.

5. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. DOI: 10.17816/PED12369-83
6. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридоз III типа, Синдром Санфилиппо // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 69–82. DOI: 10.17816/PED12469-81
7. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы IV, VI и VII типов — синдромы Моркио, Марото – Лами и Слая // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 107–125. DOI: 10.17816/PED126107-125
8. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Янус Г.А., Костик М.М. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — болезни Фабри, Гоше, Фарбера // Педиатр. 2022. Т. 13, № 2. С. 61–88. DOI: 10.17816/PED13261-88
9. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Ниманна – Пика, болезнь Вольмана // Педиатр. 2022. Т. 13, № 4. С. 5–27. DOI: 10.17816/PED1345-27
10. Arpaia E., Dumbrille-Ross A., Maler T., et al. Identification of an altered splice site in Ashkenazi Tay–Sachs disease // Nature. 1988. Vol. 333. P. 85–86. DOI: 10.1038/333085a0
11. Beutler E., Kuhl W., Comings D. Hexosaminidase isozyme in type O Gm2 gangliosidosis (Sandhoff–Jatzkewitz disease) // Am J Hum Genet. 1975. Vol. 27, No. 5. P. 628–638.
12. Bikker H., van den Berg F.M., Wolterman R.A., et al. Demonstration of a Sandhoff disease-associated autosomal 50-kb deletion by field inversion gel electrophoresis // Hum Genet. 1989. Vol. 81. P. 287–288. DOI: 10.1007/BF00279006
13. Bikker H., van den Berg F.M., Wolterman R.A., et al. Distribution and characterization of a Sandhoff disease-associated autosomal 50-kb deletion in the gene encoding the human beta-hexosaminidase beta-chain // Hum Genet. 1990. Vol. 85. P. 327–329. DOI: 10.1007/BF00206756
14. Brown C.A., Mahuran D.J. Beta-hexosaminidase isozimes from cells cotransfected with alpha and beta cDNA constructs: analysis of the alpha-subunit missense mutation associated with the adult form of Tay–Sachs disease // Am J Hum Genet. 1993. Vol. 53, No. 2. P. 497–508.
15. Burg J., Conzelmann E., Sandhoff K., et al. Mapping of the gene coding for the human GM2 activator protein to chromosome 5 // Ann Hum Genet. 1985. Vol. 49, No. 1. P. 41–45. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1985.tb01674.x
16. Cachon-Gonzalez M.B., Zaccariotto E., Cox T.M. Genetics and therapies for GM2 gangliosidosis // Curr Gene Ther. 2018. Vol. 18, No. 2. P. 68–89. DOI: 10.2174/1566523218666180404162622
17. Cantor R.M., Kaback M.M. Sandhoff disease (SHD) heterozygote frequencies (HF) in North American (NA) Jewish (J) and non-Jewish (NJ) populations: implication for carrier (C) screening // (Abstract) Am J Hum Genet. 1985. Vol. 37. P. A48.
18. Chamoles N.A., Blanco M., Gaggioli D., Casentini C. Tay–Sachs and Sandhoff diseases: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards // Clin Chim Acta. 2002. Vol. 318, No. 1–2. P. 133–137. DOI: 10.1016/S0009-8981(02)00002-5
19. Chern C.J., Beutler E., Kuhl W., et al. Characterization of heteropolymeric hexosaminidase A in human x mouse hybrid cells // PNAS. 1976. Vol. 73, No. 10. P. 3637–3640. DOI: 10.1073/pnas.73.10.3637
20. Conzelmann E., Sandhoff K. AB variant of infantile Gm2-gangliosidoses: deficiency of a factor necessary for stimulation of hexosaminidase A-catalysed degradation of ganglioside Gm2 and glycolipid Ga2 // PNAS. 1978. Vol. 75, No. 8. P. 3979–3983. DOI: 10.1073/pnas.75.8.3979
21. De Braekeleer H., Hetchman P., Andermann E., Kaplan F. The French Canadian Tay–Sachs disease deletion mutation: identification of probable founders // Hum Genet. 1992. Vol. 89. P. 83–87. DOI: 10.1007/BF00207048
22. Demir S.A., Timur Z.K., Ateş N., et al. GM2 ganglioside accumulation causes neuroinflammation and behavioral alterations in a mouse model of early onset Tay–Sachs disease // J Neuroinflammation. 2020. Vol. 17, No. 1. ID277. DOI: 10.1186/s12974-020-01947-6
23. Dlott B., d'Azzo A., Quon D.V.K., Neufeld E.F. Two mutations produce intron insertion in mRNA and elongated beta-subunit of human beta-hexosaminidase // J Biol Chem. 1990. Vol. 265, No. 26. P. 17921–17927. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)38251-6
24. Drousiotou A., Stylianidou G., Anastasiadou V., et al. Sandhoff disease in Cyprus: population screening by biochemical and DNA analysis indicates a high frequency of carriers in the Maronite community // Hum Genet. 2000. Vol. 107. P. 12–17. DOI: 10.1007/s004390000324
25. Dogbevia G., Grasshoff H., Othman A., et al. Brain endothelial specific gene therapy improves experimental Sandhoff disease // J Cereb Blood Flow Metab. 2020. Vol. 40, No. 6. P. 1338–1350. DOI: 10.1177/0271678X19865917
26. de Formiga F.L., Poenaru L., Couronne F., et al. Interstitial deletion of chromosome 15: Two cases // Hum Genet. 1988. Vol. 80. P. 401–404. DOI: 10.1007/BF00273663
27. Espejo-Mojica A.J., Rodríguez-López A., Li R., et al. Human recombinant lysosomal β-Hexosaminidases produced in Pichia pastoris efficiently reduced lipid accumulation in Tay–Sachs fibroblasts // Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020. Vol. 184, No. 4. P. 885–895. DOI: 10.1002/ajmg.c.31849
28. Gilbert F., Kucherlapati R.S., Creagan R.P., et al. Tay–Sachs' and Sandhoff's diseases: the assignment of genes for hexosaminidase A and B to individual human chromosomes // PNAS. 1975. Vol. 72, No. 1. P. 263–267. DOI: 10.1073/pnas.72.1.263
29. Grebner E.E., Tomczak J. Distribution of three alpha-chain beta-hexosaminidase A mutations among Tay–Sachs carriers // Am J Hum Genet. 1991. Vol. 48, No. 3. P. 604–607.
30. Guidotti J.E., Mignon A., Haase G., et al. Adenoviral gene therapy of the Tay–Sachs disease in hexosaminidase A-deficient knock-out mice // Hum Mol Genet. 1999. Vol. 8, No. 5. P. 831–838. DOI: 10.1093/hmg/8.5.831
31. Hahn C.N., del Pilar Martin M., Schroder M., et al. Generalized CNS disease and massive GM1-ganglioside accumulation in mice defective in lysosomal acid beta-galactosidase // Hum Mol Genet. 1997. Vol. 6, No. 2. P. 205–211. DOI: 10.1093/hmg/6.2.205
32. Heng H.H.Q., Xie B., Shi X.-M., et al. Refined mapping of the GM2 activator protein (GM2A) locus to 5q31.3-q33.1, distal to the spinal muscular atrophy locus // Genomics. 1993. Vol. 18, No. 2. P. 429–431. DOI: 10.1006/geno.1993.1491
33. Higaki K., Li L., Bahrudin U., et al. Chemical chaperone therapy: chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in β-galactosidase deficiency // Hum Mutat. 2011. Vol. 32, No. 7. P. 843–852. DOI: 10.1002/humu.21516
34. Hinek A. Biological roles of the non-integrin elastin/laminin receptor // Biol Chem. 1996. Vol. 377. P. 471–480.
35. Hinek A., Zhang S., Smith A.C., Callahan J.W. Impaired elastic-fiber assembly by fibroblasts from patients with either Morquio B

disease or infantile GM1-gangliosidosis is linked to deficiency in the 67-kD spliced variant of beta-galactosidase // Am J Hum Genet. 2000. Vol. 67, No. 2. P. 23–36. DOI: 10.1086/302968
36. Huang J.-Q., Trasler J.M., Igdoura S.A., et al. Apoptotic cell death in mouse models of GM2 gangliosidosis and observations on human Tay–Sachs and Sandhoff diseases // Hum Mol Genet. 1997. Vol. 6, No. 11. P. 1879–1885. DOI: 10.1093/hmg/6.11.1879
37. Leal A.-F., Benincore-Flórez E., Solano-Galarza D., et al. GM2 Gangliosidoses: Clinical features, pathophysiological aspects, and current therapies // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, No. 17. ID 6213. DOI: 10.3390/ijms21176213
38. Jeyakumar M., Butters T.D., Cortina-Borja M., et al. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin // PNAS. 1999. Vol. 96, No. 11. P. 6388–6393. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6388
39. Lalley P.A., Rattazzi M.C., Shows T.B. Human beta-D-N-acetylhexosaminidases A and B: expression and linkage relationships in somatic sell hybrids // PNAS. 1975. Vol. 71, No. 4. P. 1569–1573. DOI: 10.1073/pnas.71.4.1569
40. Liu Y., Wada R., Kawai H., et al. A genetic model of substrate deprivation therapy for a glycosphingolipid storage disorder // J Clin Invest. 1999. Vol. 103. P. 497–505. DOI: 10.1172/JCI5542
41. Luu A.R., Wong C., Agrawal V., et al. Intermittent enzyme replacement therapy with recombinant human β-galactosidase prevents neuraminidase 1 deficiency // J Biol Chem. 2020. Vol. 295, No. 39. P. 13556–13569. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010794
42. Matsuda J., Suzuki O., Oshima A., et al. Chemical chaperone therapy for brain pathology in G(M1)-gangliosidosis // PNAS. 2003. Vol. 100, No. 26. P. 15912–15917. DOI: 10.1073/pnas.2536657100
43. Mattei J.F., Balestrazzi P., Baeteman M.A., Mattei M.G. *De novo* balanced translocation (5;13)(q11; p11) in a child with Franceschetti syndrome and significant decrease of hexosaminidase B // (Abstract) Cytogenet Cell Genet. 1984. Vol. 37. P. 532.
44. McInnes B., Potier M., Wakamatusi N., et al. An unusial splicing mutation in the HEXB gene is associated with dramatically different phenotypes in patients from different racial backgrounds // J Clin Invest. 1992. Vol. 90, No. 2. P. 306–314. DOI: 10.1172/JCI115863
45. Morreau H., Galjart N.J., Gillemans N., et al. Alternative splicing of beta-galactosidase mRNA generates the classic lysosomal enzyme and a beta-galactosidase-related protein // J Biol Chem. 1989. Vol. 264, No. 34. P. 20655–20663. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)47114-7
46. Morrone A., Bardelli T., Donati M.A., et al. Beta-galactosidase gene mutations affecting the lysosomal enzyme and the elastin-binding protein in GM1-gangliosidosis patients with cardiac involvement // Hum Mutat. 2000. Vol. 15, No. 4. P. 354–366. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(200004)15:4<354::AID-HUMU8>3.0.CO;2-L
47. Myerowitz R., Hogikyan N.D. Deletion involved Alu sequences in the beta-hexosaminidase alpha-chain gene of French Canadians with Tay–Sachs disease // J Biol Chem. 1987. Vol. 262, No. 32. P. 15396–15399. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)47738-1
48. Myerowitz R., Costigan F.S. The major defect in Ashkenazi Jews with Tay–Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase // J Biol Chem. 1988. Vol. 263, No. 35. P. 18587–18589. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)37323-X
49. Myerowitz R., Lawson D., Mizukami H., et al. Molecular pathophysiology in Tay–Sachs and Sandhoff diseases as revealed by gene expression profiling // Hum Mol Genet. 2002. Vol. 11, No. 11. P. 1343–1350. DOI: 10.1093/hmg/11.11.1343
50. Nakai H., Byers M.G., Nowak N.J., Shows T.B. Assignment of beta-hexosaminidase A alpha-subunit to human chromosomal region 15q23-q24 // Cytogenet Cell Genet. 1991. Vol. 56, No. 3–4. P. 164. DOI: 10.1159/000133077
51. Nakano T., Suzuki K. Genetic cause of a juvenile form of Sandhoff disease: abnormal splicing of beta-hexosaminidase beta chain gene transcript due to a point mutation within intron 12 // J Biol Chem. 1989. 264, No. 9. P. 5155–5158. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)83712-7
52. Navon R., Proia R.L. The mutations in Ashkenazi Jews with adult G(M2)-gangliosidosis, the adult form of Tay–Sachs disease // Science. 1989. Vol. 243, No. 4897. P. 1471–1474. DOI: 10.1126/science.2522679
53. Neote K., McInnes B., Mahuran D.J., Gravel R.A. Structure and distribution of an Alu-type deletion mutation in Sandhoff disease // J Clin Invest. 1990. Vol. 68, No. 5. P. 1524–1531. DOI: 10.1172/JCI114871
54. Nishimoto J., Nanba E., Inui K., et al. GM1-gangliosidosis (genetic beta-galactosidase deficiency): identification of four mutations in different clinical phenotypes amoung Japanese patients // Am J Hum Genet. 1991. Vol. 49, No. 3. P. 566–574.
55. Nishimoto J., Tanaka A., Nanba E., Suzuki K. Expression of the beta-hexosaminidase alpha-subunit gene with the four-base insertion of infantile Jewish Tay–Sachs disease // J Biol Chem. 1991. Vol. 266, No. 22. P. 14306–14309. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)98684-9
56. O'Brien J.S. Generalized gangliosidosis // J Pediat. 1969. Vol. 75, No. 2. P. 167–186. DOI: 10.1016/S0022-3476(69)80387-2
57. O'Brien J.S. Molecular genetics of GM1 beta-galactosidase // Clin Genet. 1975. Vol. 8, No. 5. P. 303–313. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1975.tb01507.x
58. Okada S., O'Brien J.S. Generalized gangliosidosis: beta-galactosidase deficiency // Science. 1968. Vol. 160, No. 3831. P. 1002–1004. DOI: 10.1126/science.160.3831.1002
59. Okada S., O'Brien J.S. Tay–Sachs disease: generalized absence of a beta-D-N-acetylhexosaminidase component // Science. 1969. Vol. 165, No. 3894. P. 698–700. DOI: 10.1126/science.165.3894.698
60. Oshima A., Kyle J.W., Miller R.D., et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase // PNAS. 1987. Vol. 84, No. 3. P. 685–689. DOI: 10.1073/pnas.84.3.685
61. Oshima A., Tsuji A., Nagao Y., et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-galactosidase // Biochem Biophys Res Commun. 1988. Vol. 157, No. 1. P. 238–244. DOI: 10.1016/S0006-291X(88)80038-X
62. Ou L., Przybilla M.J., Tăbăran A.F., et al. A novel gene editing system to treat both Tay–Sachs and Sandhoff diseases // Gene Ther. 2020. Vol. 27, No. 5. P. 226–236. DOI: 10.1038/s41434-019-0120-5
63. Paw B.H., Kaback M.M., Neufeld E.F. Molecular basis of adult-onset and chronic G(M2) gangliosidoses in patients of Ashkenazi Jewish origin: substitution of serine for glycine at position 269 of the alpha-subunit of beta-hexosaminidase // PNAS. 1989. Vol. 86, No. 7. P. 2413–2417. DOI: 10.1073/pnas.86.7.2413
64. Paw B.H., Moskowitz S.M., Uhrhammer N., et al. Juvenile G(M2) gangliosidosis caused by substitution of histidine for arginine at position 499 or 504 of the alpha-subunit of beta-hexosaminidase // J Biol Chem. 1990. Vol. 265, No. 16. P. 9452–9457. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)38870-2
65. Petersen G.M., Rotter J.I., Cantor R.M., et al. The Tay–Sachs disease gene in North American Jewish populations: geographic variations and origin // Am J Hum Genet. 1983. Vol. 35, No. 6. P. 1258–1269.

66. Pennybacker M., Liessem B., Moczall H., et al. Identification of domains in human beta-hexosaminidase that determine substrate specificity // J Biol Chem. 1996. Vol. 271, No. 29. P. 17377–17382. DOI: 10.1074/jbc.271.29.17377
67. Phaneuf D., Wakamatsu N., Huang J.-Q., et al. Dramatically different phenotype in mouse models of human Tay–Sachs and Sandhoff diseases // Hum Mol Genet. 1996. Vol. 5, No. 1. P. 1–14. DOI: 10.1093/hmg/5.1.1
68. Platt F.M., Neises G.R., Reinkensmeier G., et al. Prevention of lysosomal storage in Tay–Sachs mice treated with N-butyldeoxynojirimycin // Science. 1997. Vol. 276, No. 5311. P. 428–431. DOI: 10.1126/science.276.5311.428
69. Polo G., Burlina A.P., Ranieri E., et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study // Clin Chem Lab Med. 2019. Vol. 57, No. 12. P. 1863–1874. DOI: 10.1515/cclm-2018-1301
70. Proia R.L., Soravia E. Organization of the gene encoding the human beta-hexosaminidase alpha-chain // J Biol Chem. 1987. Vol. 262, No. 12. P. 5677–5681. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)45628-1
71. Proia R.L. Gene encoding the human beta-hexosaminidase beta chain: extensive homology of intron placement in the alpha and beta-chain gene // PNAS. 1988. Vol. 85, No. 6. P. 1883–1887. DOI: 10.1073/pnas.85.6.1883
72. Risch N., Tang H., Katzenstein H., Ekstein J. Geographic distribution of disease mutations in the Ashkenazi Jewish population supports genetic drift over selection // Am J Hum Genet. 2003. Vol. 72, No. 4. P. 812–822. DOI: 10.1086/373882
73. Sango K., McDonald M.P., Crawley J.N., et al. Mice lacking both subunits of lysosomal beta-hexosaminidase display gangliosidosis and mucopolysaccharidosis // Nat Genet. 1996. Vol. 14. P. 348–352. DOI: 10.1038/ng1196-348
74. Sango K., Yamanaka S., Hoffmann A., et al. Mouse models of Tay–Sachs and Sandhoff diseases differ in neurologic phenotype and ganglioside metabolism // Nat Genet. 1995. Vol. 11. P. 170–176. DOI: 10.1038/ng1095-170
75. Santamaria R., Blanco M., Chabas A., et al. Identification of 14 novel GLB1 mutations, including five deletions, in 19 patients with GM1 gangliosidosis from South America // Clin Genet. 2007. Vol. 71, No. 3. P. 273–279. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00767.x
76. Schroder M., Schnabel D., Suzuki K., Sandhoff K. A mutation in the gene of a glycolipid-binding protein (GM2 activator) that causes GM2-gangliosidosis variant AB // FEBS Lett. 1991. Vol. 290, No. 1–2. P. 1–3. DOI: 10.1016/0014-5793(91)81211-P
77. Schroder M., Schnabel D., Hurwitz N., et al. Molecular genetics of GM2-gangliosidoses AB variant: a novel mutation and expression in BHK cells // Hum Genet. 1993. Vol. 92. P. 437–440. DOI: 10.1007/BF00216446
78. Seyrantepe V., Demir S.A., Timur Z.K., et al. Murine Sialidase Neu3 facilitates GM2 degradation and bypass in mouse model of Tay–Sachs disease // Exp Neurol. 2018. Vol. 299, No. Pt A. P. 26–41. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.09.012
79. Sonderfeld S., Brendler S., Sandhoff K., et al. Genetic complementation in somatic cell hybrids of four variants of infantile G(M2) gangliosidosis // Hum Genet. 1985. Vol. 71. P. 196–200. DOI: 10.1007/BF00284572
80. Suzuki Y., Ichinomiya S., Kurosawa M., et al. Therapeutic chaperone effect of N-octyl 4-epi-β-valienamine on murine G(M1)-gangliosidosis // Mol Genet Metab. 2012. Vol. 106, No. 1. P. 92–98. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.02.012
81. Swallow D.M., Islam I., Fox M.F., et al. Regional localization of the gene coding for the GM2 activator protein (GM2A) to chromosome 5q32-33 and conformation of the assignment of GM2AP to chromosome 3 // Ann Hum Genet. 1993. Vol. 57, No. 3. P. 187–193. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1993.tb01594.x
82. Takano T., Yamanouchi Y. Assignment of human beta-galactosidase-A gene to 3p21.33 by fluorescence in situ hybridization // Hum Genet. 1993. Vol. 92. P. 403–404. DOI: 10.1007/BF01247344
83. Tanaka A., Ohno K., Suzuki K. GM2-gangliosidosis B1 variant: a wide geographic and ethnic distribution of the specific beta-hexosaminidase alpha-subunit mutation originally identified in a Puerto Rican patient // Biochem Biophys Res Commun. 1988. Vol. 156, No. 2. P. 1015–1019. DOI: 10.1016/S0006-291X(88)80945-8
84. Taniike M., Yamanaka S., Proia R.L., et al. Neuropathology of mice with targeted disruption of *Hexa* gene, a model of Tay–Sachs disease // Acta Neuropath. 1995. Vol. 89. P. 296–304. DOI: 10.1007/BF00309622
85. Triggs-Raine B.L., Mules E.H., Kaback M.M., et al. A pseudodeficiency allele common in non-Jewish Tay–Sachs carriers: implication for carrier screening // Am J Hum Genet. 1992. Vol. 51, No. 4. P. 793–801.
86. Vu M., Li R., Baskfield A., et al. Neural stem cells for disease modeling and evaluation of therapeutics for Tay–Sachs disease // Orphanet J Rare Dis. 2018. Vol. 13, No. 1. ID 152. DOI: 10.1186/s13023-018-0886-3
87. Wakamatusi N., Kobayashi H., Miyatake T., Tsuji S. A novel exon mutation in the human beta-hexosaminidase beta subunit gene affects 3-prime splice site selection // J Biol Chem. 1992. Vol. 267, No. 4. P. 2406–2413. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)45894-2
88. Wang Z.H., Zeng B., Shibuya H., et al. Isolation and characterization of the normal canine beta-galactosidase gene and its mutation in a dog model of GM1-gangliosidosis // J Inherit Metab Dis. 2000. Vol. 23, No. 6. P. 593–606. DOI: 10.1023/A:1005630013448
89. Xie B., Wang W., Mahuran D. J. A cys138-to-arg substitution in the G-M2 activator protein is associated with the AB variant form of G-M2 gangliosidosis // Am J Hum Genet. 1992. Vol. 50, No. 5. P. 1046–1052.
90. Xie B., Kennedy J.L., McInnes B., et al. Identification of a processed pseudogene related to the functional gene encoding the G-M2 activator protein: localization of the pseudogene to human chromosome 3 and the functional gene to human chromosome 5 // Genomics. 1992. Vol. 14, No. 3. P. 796–798. DOI: 10.1016/S0888-7543(05)80190-9
91. Yamaguchi A., Katsuyama K., Nagahama K., et al. Possible role of autoantibodies in the pathophysiology of GM2 gangliosidoses // J Clin Invest. 2004. Vol. 113, No. 2. P. 200–208. DOI: 10.1172/JCI200419639
92. Yoshida K., Oshima A., Shimmoto M., et al. Human beta-galactosidase gene mutations in G(M1)-gangliosidosis: a common mutation amoung Japanese adult/chronic cases // Am J Hum Genet. 1991. Vol. 49, No. 2. P. 435–442.
93. Zlotogora J., Bach G. The possibility of a selection process in the Ashkenazi Jewish population // Am J Hum Genet. 2003. Vol. 73, No. 2. P. 438–440. DOI: 10.1086/377008

REFERENCES

1. Alekseev VV, Alipov AN, Karpishchenko AI. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii. Vol. 2*. Ed. dy A.I. Karpishchenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)

2. Gorbunova VN. Molecular genetics — a way to the individual personalized medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(1): 115–121. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED41115-121

3. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):73–84. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12273-83

4. Gorbunova VN, Baranov VS. *Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolevanii*. Saint Petersburg: Spetsial'naya Literatura, 1997. 287 p. (In Russ.)

5. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12369-83

6. Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):69–82. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12469-81

7. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII — Morquio, Maroto–Lamy and Sly syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):107–125. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED126107-125

8. Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Janus GA, Kostik MM. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — Fabry, Gaucher and Farber diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):61–88. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED13261-88

9. Gorbunova V.N., Buchinskaia N.V. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — sphingomyelin lipidosis, or Niemann–Pick disease, Wolman disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):5–27. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1345-27

10. Arpaia E, Dumbrille-Ross A, Maler T, et al. Identification of an altered splice site in Ashkenazi Tay–Sachs disease. *Nature*. 1988;333:85–86. DOI: 10.1038/333085a0

11. Beutler E, Kuhl W, Comings D. Hexosaminidase isozyme in type O Gm2 gangliosidosis (Sandhoff–Jatzkewitz disease). *Am J Hum Genet*. 1975;27(5):628–638.

12. Bikker H, van den Berg FM, Wolterman RA, et al. Demonstration of a Sandhoff disease-associated autosomal 50-kb deletion by field inversion gel electrophoresis. *Hum Genet*. 1989;81:287–288. DOI: 10.1007/BF00279006

13. Bikker H, van den Berg FM, Wolterman RA, et al. Distribution and characterization of a Sandhoff disease-associated autosomal 50-kb deletion in the gene encoding the human beta-hexosaminidase beta-chain. *Hum Genet*. 1990;85:327–329. DOI: 10.1007/BF00206756

14. Brown CA, Mahuran DJ. Beta-hexosaminidase isozimes from cells cotransfected with alpha and beta cDNA constructs: analysis of the alpha-subunit missense mutation associated with the adult form of Tay–Sachs disease. *Am J Hum Genet*. 1993;53(2):497–508.

15. Burg J, Conzelmann E, Sandhoff K, et al. Mapping of the gene coding for the human GM2 activator protein to chromosome 5. *Ann Hum Genet*. 1985;49(1):41–45. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1985.tb01674.x

16. Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and therapies for GM2 gangliosidosis. *Curr Gene Ther*. 2018;18(2):68–89. DOI: 10.2174/1566523218666180404162622

17. Cantor RM, Kaback MM. Sandhoff disease (SHD) heterozygote frequencies (HF) in North American (NA) Jewish (J) and non-Jewish (NJ) populations: implication for carrier (C) screening. *(Abstract) Am J Hum Genet*. 1985;37: A48.

18. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Tay–Sachs and Sandhoff diseases: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta*. 2002;318(1–2):133–137. DOI: 10.1016/S0009-8981(02)00002-5

19. Chern CJ, Beutler E, Kuhl W, et al. Characterization of heteropolymeric hexosaminidase A in human x mouse hybrid cells. *PNAS*. 1976;73(10):3637–3640. DOI: 10.1073/pnas.73.10.3637

20. Conzelmann E, Sandhoff K. AB variant of infantile Gm2-gangliosidoses: deficiency of a factor necessary for stimulation of hexosaminidase A-catalysed degradation of ganglioside Gm2 and glycolipid Ga2. *PNAS*. 1978;75(8):3979–3983. DOI: 10.1073/pnas.75.8.3979

21. De Braekeleer H, Hetchman P, Andermann E, Kaplan F. The French Canadian Tay–Sachs disease deletion mutation: identification of probable founders. *Hum Genet*. 1992;89:83–87. DOI: 10.1007/BF00207048

22. Demir SA, Timur ZK, Ateş N, et al. GM2 ganglioside accumulation causes neuroinflammation and behavioral alterations in a mouse model of early onset Tay–Sachs disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):277. DOI: 10.1186/s12974-020-01947-6

23. Dlott B, d'Azzo A, Quon DVK, Neufeld EF. Two mutations produce intron insertion in mRNA and elongated beta-subunit of human beta-hexosaminidase. *J Biol Chem*. 1990;265(26):17921–17927. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)38251-6

24. Drousiotou A, Stylianidou G, Anastasiadou V, et al. Sandhoff disease in Cyprus: population screening by biochemical and DNA analysis indicates a high frequency of carriers in the Maronite community. *Hum Genet*. 2000;107:12–17. DOI: 10.1007/s004390000324

25. Dogbevia G, Grasshoff H, Othman A, et al. Brain endothelial specific gene therapy improves experimental Sandhoff disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(6):1338–1350. DOI: 10.1177/0271678X19865917

26. de Formiga FL, Poenaru L, Couronne F, et al. Interstitial deletion of chromosome 15: Two cases. *Hum Genet*. 1988;80: 401–404. DOI: 10.1007/BF00273663

27. Espejo-Mojica AJ, Rodríguez-López A, Li R, et al. Human recombinant lysosomal β-Hexosaminidases produced in *Pichia pastoris* efficiently reduced lipid accumulation in Tay–Sachs fibroblasts. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(4):885–895. DOI: 10.1002/ajmg.c.31849

28. Gilbert F, Kucherlapati RS, Creagan RP, et al. Tay–Sachs' and Sandhoff's diseases: the assignment of genes for hexosaminidase A and B to individual human chromosomes. *PNAS*. 1975;72(1):263–267. DOI: 10.1073/pnas.72.1.263

29. Grebner EE, Tomczak J. Distribution of three alpha-chain beta-hexosaminidase A mutations among Tay–Sachs carriers. *Am J Hum Genet*. 1991;48(3):604–607.

30. Guidotti JE, Mignon A, Haase G, et al. Adenoviral gene therapy of the Tay–Sachs disease in hexosaminidase A-deficient knock-out mice. *Hum Mol Genet*. 1999;8(5):831–838. DOI: 10.1093/hmg/8.5.831

31. Hahn CN, del Pilar Martin M, Schroder M, et al. Generalized CNS disease and massive GM1-ganglioside accumulation in mice defective in lysosomal acid beta-galactosidase. *Hum Mol Genet*. 1997;6(2):205–211. DOI: 10.1093/hmg/6.2.205

32. Heng HHQ, Xie B, Shi X-M, et al. Refined mapping of the GM2 activator protein (GM2A) locus to 5q31.3-q33.1, distal to the spinal muscular atrophy locus. *Genomics*. 1993;18(2):429–431. DOI: 10.1006/geno.1993.1491

33. Higaki K, Li L, Bahrudin U, et al. Chemical chaperone therapy: chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in β-galactosidase deficiency. *Hum Mutat*. 2011;32(7):843–852. DOI: 10.1002/humu.21516
34. Hinek A. Biological roles of the non-integrin elastin/laminin receptor. *Biol Chem*. 1996;377:471–480.
35. Hinek A, Zhang S, Smith AC, Callahan JW. Impaired elastic-fiber assembly by fibroblasts from patients with either Morquio B disease or infantile GM1-gangliosidosis is linked to deficiency in the 67-kD spliced variant of beta-galactosidase. *Am J Hum Genet*. 2000;67(2):23–36. DOI: 10.1086/302968
36. Huang J-Q, Trasler JM, Igdoura SA, et al. Apoptotic cell death in mouse models of GM2 gangliosidosis and observations on human Tay–Sachs and Sandhoff diseases. *Hum Mol Genet*. 1997;6(11): 1879–1885. DOI: 10.1093/hmg/6.11.1879
37. Leal A-F, Benincore-Flórez E, Solano-Galarza D, et al. GM2 Gangliosidoses: Clinical features, pathophysiological aspects, and current therapies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6213. DOI: 10.3390/ijms21176213
38. Jeyakumar M, Butters TD, Cortina-Borja M, et al. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *PNAS*. 1999;96(11): 6388–6393. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6388
39. Lalley PA, Rattazzi MC, Shows TB. Human beta-D-N-acetylhexosaminidases A and B: expression and linkage relationships in somatic sell hybrids. *PNAS*. 1975;71(4):1569–1573. DOI: 10.1073/pnas.71.4.1569
40. Liu Y, Wada R, Kawai H, et al. A genetic model of substrate deprivation therapy for a glycosphingolipid storage disorder. *J Clin Invest*. 1999;103:497–505. DOI: 10.1172/JCI5542
41. Luu AR, Wong C, Agrawal V, et al. Intermittent enzyme replacement therapy with recombinant human β-galactosidase prevents neuraminidase 1 deficiency. *J Biol Chem*. 2020;295(39): 13556–13569. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010794
42. Matsuda J, Suzuki O, Oshima A, et al. Chemical chaperone therapy for brain pathology in G(M1)-gangliosidosis. *PNAS*. 2003;100(26):15912–15917. DOI: 10.1073/pnas.2536657100
43. Mattei JF, Balestrazzi P, Baeteman MA, Mattei MG. *De novo* balanced translocation (5;13)(q11; p11) in a child with Franceschetti syndrome and significant decrease of hexosaminidase B. *(Abstract) Cytogenet Cell Genet*. 1984;37:532.
44. McInnes B, Potier M, Wakamatusi N, et al. An unusial splicing mutation in the HEXB gene is associated with dramatically different phenotypes in patients from different racial backgrounds. *J Clin Invest*. 1992;90(2):306–314. DOI: 10.1172/JCI115863
45. Morreau H, Galjart NJ, Gillemans N, et al. Alternative splicing of beta-galactosidase mRNA generates the classic lysosomal enzyme and a beta-galactosidase-related protein. *J Biol Chem*. 1989;264(34):20655–20663. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)47114-7
46. Morrone A, Bardelli T, Donati MA, et al. Beta-galactosidase gene mutations affecting the lysosomal enzyme and the elastin-binding protein in GM1-gangliosidosis patients with cardiac involvement. *Hum Mutat*. 2000;15(4):354–366. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(200004)15:4<354::AID-HUMU8>3.0.CO;2-L
47. Myerowitz R, Hogikyan ND. Deletion involved Alu sequences in the beta-hexosaminidase alpha-chain gene of French Canadians with Tay–Sachs disease. *J Biol Chem*. 1987;262(32):15396–15399. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)47738-1
48. Myerowitz R, Costigan FS. The major defect in Ashkenazi Jews with Tay–Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase. *J Biol Chem*. 1988;263(35): 18587–18589. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)37323-X
49. Myerowitz R, Lawson D, Mizukami H, et al. Molecular pathophysiology in Tay–Sachs and Sandhoff diseases as revealed by gene expression profiling. *Hum Mol Genet*. 2002;11(11):1343–1350. DOI: 10.1093/hmg/11.11.1343
50. Nakai H, Byers MG, Nowak NJ, Shows TB. Assignment of beta-hexosaminidase A alpha-subunit to human chromosomal region 15q23-q24. *Cytogenet Cell Genet*. 1991;56(3–4):164. DOI: 10.1159/000133077
51. Nakano T, Suzuki K. Genetic cause of a juvenile form of Sandhoff disease: abnormal splicing of beta-hexosaminidase beta chain gene transcript due to a point mutation within intron 12. *J Biol Chem*. 1989;264(9):5155–5158. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)83712-7
52. Navon R, Proia RL. The mutations in Ashkenazi Jews with adult G(M2)-gangliosidosis, the adult form of Tay–Sachs disease. *Science*. 1989;243(4897):1471–1474. DOI: 10.1126/science.2522679
53. Neote K, McInnes B, Mahuran DJ, Gravel RA. Structure and distribution of an Alu-type deletion mutation in Sandhoff disease. *J Clin Invest*. 1990;68(5):1524–1531. DOI: 10.1172/JCI114871
54. Nishimoto J, Nanba E, Inui K, et al. GM1-gangliosidosis (genetic beta-galactosidase deficiency): identification of four mutations in different clinical phenotypes amoung Japanese patients. *Am J Hum Genet*. 1991;49(3):566–574.
55. Nishimoto J, Tanaka A, Nanba E, Suzuki K. Expression of the beta-hexosaminidase alpha-subunit gene with the four-base insertion of infantile Jewish Tay–Sachs disease. *J Biol Chem*. 1991;266(22):14306–14309. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)98684-9
56. O'Brien JS. Generalized gangliosidosis. *J Pediat*. 1969;75(2): 167–186. DOI: 10.1016/S0022-3476(69)80387-2
57. O'Brien JS. Molecular genetics of GM1 beta-galactosidase. *Clin Genet*. 1975;8(5):303–313. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1975.tb01507.x
58. Okada S, O'Brien JS. Generalized gangliosidosis: beta-galactosidase deficiency. *Science*. 1968;160(3831):1002–1004. DOI: 10.1126/science.160.3831.1002
59. Okada S, O'Brien JS. Tay-Sachs disease: generalized absence of a beta-D-N-acetylhexosaminidase component. *Science*. 1969;165(3894):698–700. DOI: 10.1126/science.165.3894.698
60. Oshima A, Kyle JW, Miller RD, et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase. *PNAS*. 1987;84(3):685–689. DOI: 10.1073/pnas.84.3.685
61. Oshima A, Tsuji A, Nagao Y, et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-galactosidase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;157(1):238–244. DOI: 10.1016/S0006-291X(88)80038-X
62. Ou L, Przybilla MJ, Tăbăran AF, et al. A novel gene editing system to treat both Tay–Sachs and Sandhoff diseases. *Gene Ther*. 2020;27(5):226–236. DOI: 10.1038/s41434-019-0120-5
63. Paw BH, Kaback MM, Neufeld EF. Molecular basis of adult-onset and chronic G(M2) gangliosidoses in patients of Ashkenazi Jewish origin: substitution of serine for glycine at position 269 of the alpha-subunit of beta-hexosaminidase. *PNAS*. 1989;86(7):2413–2417. DOI: 10.1073/pnas.86.7.2413
64. Paw BH, Moskowitz SM, Uhrhammer N, et al. Juvenile G(M2) gangliosidosis caused by substitution of histidine for arginine at position 499 or 504 of the alpha-subunit of beta-hexosaminidase. *J Biol Chem*. 1990;265(16):9452–9457. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)38870-2

65. Petersen GM, Rotter JI, Cantor RM, et al. The Tay–Sachs disease gene in North American Jewish populations: geographic variations and origin. *Am J Hum Genet*. 1983;35(6):1258–1269.
66. Pennybacker M, Liessem B, Moczall H, et al. Identification of domains in human beta-hexosaminidase that determine substrate specificity. *J Biol Chem*. 1996;271(29):17377–17382. DOI: 10.1074/jbc.271.29.17377
67. Phaneuf D, Wakamatsu N, Huang J-Q, et al. Dramatically different phenotype in mouse models of human Tay–Sachs and Sandhoff diseases. *Hum Mol Genet*. 1996;5(1):1–14. DOI: 10.1093/hmg/5.1.1
68. Platt FM, Neises GR, Reinkensmeier G, et al. Prevention of lysosomal storage in Tay–Sachs mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Science*. 1997;276(5311):428–431. DOI: 10.1126/science.276.5311.428
69. Polo G, Burlina AP, Ranieri E, et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(12):1863–1874. DOI: 10.1515/cclm-2018-1301
70. Proia RL, Soravia E. Organization of the gene encoding the human beta-hexosaminidase alpha-chain. *J Biol Chem*. 1987;262(12): 5677–5681. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)45628-1
71. Proia RL. Gene encoding the human beta-hexosaminidase beta chain: extensive homology of intron placement in the alpha and beta-chain gene. *PNAS*. 1988;85(6):1883–1887. DOI: 10.1073/pnas.85.6.1883
72. Risch N, Tang H, Katzenstein H, Ekstein J. Geographic distribution of disease mutations in the Ashkenazi Jewish population supports genetic drift over selection. *Am J Hum Genet*. 2003;72(4):812–822. DOI: 10.1086/373882
73. Sango K, McDonald MP, Crawley JN, et al. Mice lacking both subunits of lysosomal beta-hexosaminidase display gangliosidosis and mucopolysaccharidosis. *Nat Genet*. 1996;14:348–352. DOI: 10.1038/ng1196-348
74. Sango K, Yamanaka S, Hoffmann A, et al. Mouse models of Tay–Sachs and Sandhoff diseases differ in neurologic phenotype and ganglioside metabolism. *Nat Genet*. 1995;11:170–176. DOI: 10.1038/ng1095-170
75. Santamaria R, Blanco M, Chabas A, et al. Identification of 14 novel GLB1 mutations, including five deletions, in 19 patients with GM1 gangliosidosis from South America. *Clin Genet*. 2007;71(3):273–279. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00767.x
76. Schroder M, Schnabel D, Suzuki K, Sandhoff K. A mutation in the gene of a glycolipid-binding protein (GM2 activator) that causes GM2-gangliosidosis variant AB. *FEBS Lett*. 1991;290(1–2):1–3. DOI: 10.1016/0014-5793(91)81211-P
77. Schroder M, Schnabel D, Hurwitz N, et al. Molecular genetics of GM2-gangliosidoses AB variant: a novel mutation and expression in BHK cells. *Hum Genet*. 1993;92:437–440. DOI: 10.1007/BF00216446
78. Seyrantepe V, Demir SA, Timur ZK, et al. Murine Sialidase Neu3 facilitates GM2 degradation and bypass in mouse model of Tay-Sachs disease. *Exp Neurol*. 2018;299(Pt A):26–41. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.09.012
79. Sonderfeld S, Brendler S, Sandhoff K, et al. Genetic complementation in somatic cell hybrids of four variants of infantile G(M2) gangliosidosis. *Hum Genet*. 1985;71:196–200. DOI: 10.1007/BF00284572
80. Suzuki Y, Ichinomiya S, Kurosawa M, et al. Therapeutic chaperone effect of N-octyl 4-epi-β-valienamine on murine G(M1)-gangliosidosis. *Mol Genet Metab*. 2012;106(1):92–98. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.02.012
81. Swallow DM, Islam I, Fox MF, et al. Regional localization of the gene coding for the GM2 activator protein (GM2A) to chromosome 5q32-33 and conformation of the assignment of GM2AP to chromosome 3. *Ann Hum Genet*. 1993;57(3):187–193. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1993.tb01594.x
82. Takano T, Yamanouchi Y. Assignment of human beta-galactosidase-A gene to 3p21.33 by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet*. 1993;92:403–404. DOI: 10.1007/BF01247344
83. Tanaka A, Ohno K, Suzuki K. GM2-gangliosidosis B1 variant: a wide geographic and ethnic distribution of the specific beta-hexosaminidase alpha-subunit mutation originally identified in a Puerto Rican patient. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;156(2):1015–1019. DOI: 10.1016/S0006-291X(88)80945-8
84. Taniike M, Yamanaka S, Proia RL, et al. Neuropathology of mice with targeted disruption of *Hexa* gene, a model of Tay–Sachs disease. *Acta Neuropath*. 1995;89:296–304. DOI: 10.1007/BF00309622
85. Triggs-Raine BL, Mules EH, Kaback MM, et al. A pseudodeficiency allele common in non-Jewish Tay–Sachs carriers: implication for carrier screening. *Am J Hum Genet*. 1992;51(4):793–801.
86. Vu M, Li R, Baskfield A, et al. Neural stem cells for disease modeling and evaluation of therapeutics for Tay–Sachs disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):152. DOI: 10.1186/s13023-018-0886-3
87. Wakamatusi N, Kobayashi H, Miyatake T, Tsuji S. A novel exon mutation in the human beta-hexosaminidase beta subunit gene affects 3-prime splice site selection. *J Biol Chem*. 1992;267(4): 2406–2413. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)45894-2
88. Wang ZH, Zeng B, Shibuya H, et al. Isolation and characterization of the normal canine beta-galactosidase gene and its mutation in a dog model of GM1-gangliosidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23(6):593–606. DOI: 10.1023/A:1005630013448
89. Xie B, Wang W, Mahuran D. J. A cys138-to-arg substitution in the G-M2 activator protein is associated with the AB variant form of G-M2 gangliosidosis. *Am J Hum Genet*. 1992;50(5):1046–1052.
90. Xie B, Kennedy JL, McInnes B, et al. Identification of a processed pseudogene related to the functional gene encoding the G-M2 activator protein: localization of the pseudogene to human chromosome 3 and the functional gene to human chromosome 5. *Genomics*. 1992;14(3):796–798. DOI: 10.1016/S0888-7543(05)80190-9
91. Yamaguchi A, Katsuyama K, Nagahama K, et al. Possible role of autoantibodies in the pathophysiology of GM2 gangliosidoses. *J Clin Invest*. 2004;113(2):200–208. DOI: 10.1172/JCI200419639
92. Yoshida K, Oshima A, Shimmoto M, et al. Human beta-galactosidase gene mutations in G(M1)-gangliosidosis: a common mutation amoung Japanese adult/chronic cases. *Am J Hum Genet*. 1991;49(2):435–442.
93. Zlotogora J, Bach G. The possibility of a selection process in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 2003;73(2):438–440. DOI: 10.1086/377008

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Николаевна Горбунова,** д-р биол. наук, профессор, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; AuthorID: 104696; e-mail: vngor@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская, канд. мед. наук, врач-педиатр, генетик консультативного отделения медико-генетического центра Санкт-Петербурга; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Лидия Викторовна Лязина, канд. мед. наук, врач-генетик консультативного отделения; ORCID: 0000-0002-1252-1968; e-mail: mgccons@mail.ru

Анастасия Олеговна Вечкасова, врач-терапевт, врач-генетик; ORCID: 0009-0004-8775-9630; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Viktoria N. Gorbunova,** PhD, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of General and molecular medical genetics; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; AuthorID: 104696; e-mail: vngor@mail.ru

Natalia V. Buchinskaia, MD, PhD pediatrician, geneticist, Consulting Department; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Lidia V. Liazina, MD, PhD geneticist, Consulting Department; ORCID: 0000-0002-1252-1968; e-mail: mgccons@mail.ru

Anastasia O. Vechkasova, General Practitioner, Resident Geneticist; ORCID: 0009-0004-8775-9630; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

ЭКО ● ВЕКТОР

Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



Витамин D и здоровье женщины (2021)

Под редакцией И. Е. Зазерской

В монографии представлены наиболее актуальные сведения о витамине D и его роли для здоровья женщины. Книга разработана рабочей группой, в состав которой вошли акушеры-гинекологи, эндокринологи, педиатры, кардиологи, репродуктологи, онкологи, что позволило шире осветить роль витамина D в профилактике заболеваний в разные периоды жизни женщины. Методы фармакологической коррекции дефицита и недостаточности витамин D, описанные в издании, соответствуют современным отечественным и зарубежным рекомендациям. Руководствуясь алгоритмами диагностики и лечения гиповитаминоза D, рассмотренными в монографии, врачи смогут своевременно и качественно оказать помощь пациентам.



О. А. Беттихер, И. Е. Зазерская, П. В. Попова, Н. А. Осипова, А. А. Соколова

Беременность и сахарный диабет (2021)

В учебном пособии рассмотрены избранные аспекты этиологии и патогенеза нарушений углеводного обмена при беременности, особенности диагностики данных нарушений вне и во время беременности, подготовки к беременности, принципы ведения пациенток с различными типами сахарного диабета при беременности, а также родоразрешения и послеродового наблюдения. Освещены основные аспекты профилактики развития осложнений беременности, а также отдаленных неблагоприятных исходов для матери и будущего ребенка.



Т. В. Батракова, И. Е. Зазерская, Ю. В. Долго-Сабурова, Н. А. Осипова, К. А. Загородникова, Э. Д. Хаджиева

Воспалительные заболевания матки (2021)

В учебно-методическом пособии рассмотрены современные факторы риска, аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний матки, их классификация, а также современные тенденции течения послеродового эндометрита как начальной формы послеродовых гнойно-септических осложнений, диагностика и принципы терапии. Рекомендовано студентам IV и VI курсов медицинских вузов.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144113-123
Научная статья

Два клинических случая IgG4-ассоциированного панкреатита у детей

С.Н. Минина, Е.А. Корниенко, Е.Н. Суспицын, Е.Н. Имянитов
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ
Аутоиммунный панкреатит — особая, своеобразная и относительно новая форма хронического панкреатита, которую в последние годы интенсивно изучают панкреатологи всего мира. Аутоиммунный панкреатит не имеет свойственной только ему клинической картины. Это состояние было впервые описано у взрослых и часто имитирует рак поджелудочной железы. Может поражать несколько органов, синхронно или метахронно, и редко встречается у детей. Представляет собой системное фибровоспалительное состояние с неясным патофизиологическим механизмом, влияющее на различные части тела. При отсутствии лечения заболевание может привести к фиброзу и необратимому повреждению органов, однако сочетание присущих аутоиммунному панкреатиту серологических, гистологических признаков и данных инструментальных методов исследования позволяет установить его наличие. IgG4-ассоциированное заболевание в основном описано у взрослых, поэтому педиатры обычно мало знают о нем. Мы подчеркиваем сложность диагностики аутоиммунного панкреатита — заболевания, связанного с IgG4, у детей. В статье представлены два клинических случая с детьми, которым был диагностирован аутоиммунный панкреатит. У обоих детей наблюдались симптомы абдоминальной боли и/или механической желтухи в сочетании с очаговым увеличением поджелудочной железы, неровностями основного протока поджелудочной железы и дистальным сужением. Согласно нашим данным, диагноз аутоиммунного панкреатита у детей может быть установлен на основе комбинации конкретных клинических симптомов при поступлении и различных результатов визуализации. Своевременно поставленный диагноз и начатое лечение является благоприятным прогнозом для дальнейшего течения данного заболевания и развития осложнений.

Ключевые слова: хронический панкреатит; аутоиммунный панкреатит; диагностические критерии; IgG4-ассоциированное заболевание.

Как цитировать:
Минина С.Н., Корниенко Е.А., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н. Два клинических случая IgG4-ассоциированного панкреатита у детей // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 113–123. DOI: https://doi.org/10.17816/PED144113-123

Рукопись получена: 16.06.2023 **Рукопись одобрена:** 11.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР
Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144113-123
Research article

Two clinical cases of IgG4-associated pancreatitis in children

Svetlana N. Minina, Elena A. Kornienko, Evgeny N. Suspitsin, Evgeny N. Imyanitov
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT
Autoimmune pancreatitis is a specific peculiar and rather new form of chronic pancreatitis (ChP) that has been intensively studied by pancreatology specialists of the whole world for the last years. Autoimmune pancreatitis does not have any individual specific clinical features. This condition was described for the first time in adults and it often mimics pancreas cancer. Autoimmune pancreatitis can involve some organs, synchronously or metachronously, and is rarely identified in children. Autoimmune pancreatitis is a systemic fiber-inflammatory condition with poorly understood pathophysiological mechanism, affecting different parts of the body. In case of the treatment absence the disease can lead to fibrosis and irreversible impairment of the organs. However, the combination of the findings of serologic, histologic, and instrumental methods of investigation characteristic for autoimmune pancreatitis allows to identify its presence. IgG4-associated disorder has been mainly described in adults, therefore pediatricians usually do not know much about it. We underline the complexity of the diagnosis of autoimmune pancreatitis / IgG4-associated disorder, in children. The article presents two clinical cases of children diagnosed with autoimmune pancreatitis. Both children had the symptoms of abdominal pain and/or mechanical jaundice combined with focal pancreas enlargement, roughness of the basic pancreas duct and distal narrowing. According to our data, the diagnosis of autoimmune pancreatitis in children can be made on the basis of the combination of specific clinical symptoms at admission and various results of imaging. Both timely made diagnosis and administered treatment provide a favorable prognosis for further course of the disease and complication development.

Keywords: chronic pancreatitis; autoimmune pancreatitis; diagnostic criteria; IgG4-associated disorder.

To cite this article:
Minina SN, Kornienko EA, Suspitsin EN, Imyanitov EN. Two clinical cases of IgG4-associated pancreatitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):113–123. DOI: https://doi.org/10.17816/PED144113-123

Received: 16.06.2023 **Accepted:** 11.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — малочисленная группа редких воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) с неизвестной этиологией и частично изученным патогенезом с доминированием аутоиммунных механизмов и возможностью ответа на терапию кортикостероидами, что позволяет объединять все эти заболевания под общим названием.

Точная распространенность АИП неизвестна. Частота регистрации в эпидемиологических исследованиях колеблется в пределах 4,8–5,8 % в популяции.

По данным большинства исследований наиболее часто заболевание регистрируется у мужчин, соотношение мужчин и женщин — 2 : 1 и 5 : 1 соответственно. Средний возраст манифестации клинической картины АИП на 10–20 лет выше, чем таковой при прочих этиологических вариантах хронического панкреатита (ХП).

Патогенез АИП: основные причины и механизмы развития АИП до настоящего времени точно не установлены. Ясно, что генетическая предрасположенность, определяющая развитие наследственного панкреатита, не имеет ничего общего с развитием АИП [1, 6].

По всей видимости, первый шаг в развитии заболевания — антигенное повреждение панкреатических протоков или ацинарных клеток. В дальнейшем мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig $CD4^+$ Т-лимфоцитов могут распознавать комплекс HLA II класса и аутоиммунных пептидов, гомологичных карбоангидразе II типа или лактоферрину, индуцируя процесс апоптоза несущих их клеток.

Вероятно, в механизме также принимают участие и $CD8^+$ Т-лимфоциты, выполняющие функцию цитотоксических клеток [3, 9].

Как известно, нарушение механизмов апоптоза играет ведущую роль в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний. Срыв регуляторных механизмов процесса апоптоза составляет основу развития последних в связи с сохранением аутореактивных лимфоцитов в организме. Повышенное накопление активированных Т-клеток способствует персистированию аутоиммунных реакций, одним из проявлений которого и считают АИП [3].

Клиническая картина не имеет специфических симптомов и чаще всего проявляется несколькими. Абдоминальная боль — характеризуется малой интенсивностью; более чем в половине случаев вообще отсутствует, частота ее регистрации не превышает 27–50 %; в 20 % случаев боль исходно локализуется в спине [10]. Симптомы механической желтухи — иктеричность кожи, зуд, обесцвеченный кал и др. — выявляются у 30–79 % пациентов [11] из-за сочетанного с АИП IgG4-СХ с развитием стеноза интрапанкреатической части общего желчного протока и/или дистальнее расположенных стриктур желчевыводящих путей, чаще холедоха или общего печеночного протока, зоны бифуркации. Симптомы неспецифической диспепсии (10 %). Нарушение экзо- и эндокринной функции ПЖ, при этом типично быстрое прогрессирование панкреатической недостаточности вследствие выраженной воспалительной инфильтрации панкреатических островков и ацинусов. Течение диабета при этом относительно более благоприятное (по сравнению с другими этиологическими формами ХП) с возможным частичным обратным развитием, а в ряде случаев и полной редукцией функциональных нарушений на фоне патогенетической терапии клинических симптомов. Отмечается похудание как следствие анорексии и/или плохо контролируемого сахарного диабета, и/или клинически значимой мальабсорбции в результате экзокринной панкреатической недостаточности. Может отмечаться астенический синдром (общая слабость, повышенная утомляемость) и симптомы поражения других органов (слюнных желез, почек, легких, печени и др.).

АИП сочетается с панкреатической гиперферментемией в 36–45 % случаев, что не может служить специфическим диагностическим критерием. Гипербилирубинемия, синдром холестаза (30–60 % случаев).

Характерный признак при лабораторном исследовании — гипергаммаглобулинемия (увеличение IgG и особенно IgG4 >135 мг/дл). Наличие различных типов аутоантител (имеют только вспомогательное значение): антинуклеарные антитела, антитела к цитоплазме нейтрофилов (p-ANCA), антитела к карбоангидразе I, II и IV типов, ревматоидный фактор, антитела к лактоферрину, антигладкомышечные антитела, антимитохондриальные антитела. Отмечается повышение уровня тумороассоциированного антигена СА 19-9, снижение активности фракций комплемента.

Используя методики визуализации по данным ультразвукового исследования (УЗИ) для диагностики может быть информативно, но уже на поздних стадиях. Наиболее чувствительный метод визуализации для диагностики ХП, в основном на ранних стадиях заболевания, — эндоскопическое УЗИ. Информативно проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако нормальные показатели МРТ и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) не могут исключать наличие легких форм заболевания. Визуализируется диффузно-увеличенная ПЖ (диффузная форма), реже очаговое образование, имитирующее опухоль (очаговая форма), иррегулярная дилатация вирсунгова протока. Конкременты и псевдокисты в ПЖ наблюдаются довольно редко.

По локализации поражения ПЖ выделяют диффузную и очаговую формы, последняя из которых наиболее часто встречается в головке ПЖ и имитирует рак этого органа, особенно при вовлечении в воспалительный процесс холедоха (IgG4-СХ) с его сужением и развитием механической желтухи. В значительной степени затрудняет проведение дифференциальной диагностики АИП с раком часто повышенный уровень СА 19-9, облигатно повышающийся при синдроме холестаза любого генеза [2, 4, 5]

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144113-123

Золотым стандартом диагностики АИП считается гистологическое исследование. В зависимости от результатов гистологической картины выделяют два типа: I тип — лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит; II тип — идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями.

В 2009 г. были разработаны диагностические критерии HISORt:

- гистология (Histology). Основной критерий — склерозирующий панкреатит с лимфоплазматической инфильтрацией, обильная (более 10 IgG4$^+$-клеток в поле зрения) инфильтрация ткани ПЖ позитивными клетками с двумя и более признаками: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, муароформный фиброз.
- визуализация (Imaging). Изменения со стороны протоков: неравномерное сужение главного панкреатического протока (ГПП), нерасширенный проток, множественные стриктуры, боковые ветви, исходящие из области стриктур. Изменения со стороны ПЖ: диффузное увеличение ПЖ, с нечеткими контурами, запоздалым накоплением контраста в виде «ободка»;
- серология (Serology) — повышение уровня IgG4 в сыворотке крови более 2 норм (8–140 мг%);
- вовлечение других органов (Other organ involvement) — стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;
- реакция на терапию кортикостероидами (Response to steroid therapy) — быстрый положительный эффект от терапии стероидами *per os*.

Диагностические критерии дают три уровня вероятности диагностики АИП.

Уровень А — типичные гистологические признаки. Наличие одного или более из следующих признаков:

- участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмацитарного склерозирующего панкреатита;
- ⩾10 IgG4$^+$-клеток в поле зрения на фоне лимфоплазмацитарной инфильтрации.

Уровень В — типичные лабораторно-инструментальные данные. Наличие всех признаков:

- диффузное увеличение ПЖ по данным КТ/МРТ с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);
- диффузная неравномерность просвета ГПП при эндоскопической ретроградной панкреатикографии;
- повышение уровня IgG4 сыворотки.

Уровень С — положительный ответ на стероидные гормоны. Наличие всех признаков:

- исключение всех прочих причин поражения ПЖ;
- повышение уровня IgG4 сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG4$^+$-клеток;
- исчезновение / значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Таким образом, основные отличия гистопатологических типов АИП представлены в таблице.

Хотя большинство результатов визуализации ПЖ не специфичны для АИП, в сочетании с клиническими симптомами некоторые результаты наводят на мысль об АИП. Капсулообразное уплотнение края ПЖ у детей отмечается не часто, но его возникновение, по-видимому, патогномонично для заболевания. Чаще сообщается об увеличении головки ПЖ. Хотя очаговое изменение ПЖ встречается редко, его необходимо дифференцировать от злокачественных опухолей, таких как панкреатобластома или солидные псевдопапиллярные эпителиальные новообразования, которые часто инкапсулированы и содержат кистозные и солидные компоненты. Лимфома — еще одна очень редкая причина очагового увеличения ПЖ. По сравнению со взрослыми [10], у детей чаще встречались очаговые, а не диффузные увеличения ПЖ. Неровности главного протока ПЖ и дистальное сужение холедоха являются неспецифическими признаками и также могут наблюдаться у пациентов с ХП или билиопанкреатическими заболеваниями любой другой этиологии или даже при первичном склерозирующем холангите. Более подробное описание патологии ПЖ и протоков с использованием поперечной визуализации затруднено из-за ограничений разрешения MRCP у детей раннего возраста [12] и редкого использования ERCP по сравнению со взрослыми [7].

Повышенный уровень IgG4 в сыворотке позволяет подумать об АИП у взрослых, но этот маркер имеет ограниченную ценность у детей, поскольку только у 22 % детей уровень IgG4 был выше нормы. Для сравнения, около 65 % взрослых пациентов с АИП типа 1 и 25 % взрослых пациентов с АИП типа 2 имеют повышенные уровни IgG4.

Диагноз АИП может быть подтвержден гистопатологической идентификацией патогномоничных и хорошо описанных признаков аутовоспалительного процесса в образце ткани ПЖ. Частое обнаружение гранулоцитарных эпителиальных поражений в образцах ткани ПЖ у детей соответствовало бы АИП типа 2 согласно критериям взрослых.

Разделение двух подгрупп АИП, таких как те, что описаны у взрослых, трудно установить у детей. По данным литературы, только у одного ребенка диагностирован аутоиммунный панкреатит в контексте системного заболевания, связанного с IgG4, и, таким образом, его можно было однозначно классифицировать как имеющий АИП типа 1. Серологический анализ IgG4 и иммуноокрашивание редко бывают положительными у детей с АИП. Хотя гранулоцитарное эпителиальное поражение чаще встречается в ПЖ у детей с АИП по сравнению со взрослыми, гистопатологические особенности педиатрического АИП часто включают сочетание поражения гранулоцитарного эпителия, лимфоплазмоцитарной инфильтрации и фиброза.

Таблица. Основные отличия гистопатологических типов аутоиммунного панкреатита
Table. Main features of AIP histopathological types

Критерии / Criteria	I тип / I type	II тип / II type
Возраст/пол / Age/Gender	Старше 50 лет, преимущественно мужчины / Over 50 years old, mainly males	Молодые, чаще болеют женщины / Young people, more often females
Встречаемость / Prevalence	Равномерное распределение во всем мире, большинство случаев из Японии и Кореи / Even distribution all over the world, most cases have been recorded in Japan and Korea	Преимущественно в Европе и США / Predominantly in European countries and the USA
Уровни IgG и IgG4 в плазме крови / IgG and IgG4 levels in blood plasma	Повышенные / Increased	Чаще нормальные / More often normal
Аутоантитела в плазме крови / Autoantibodies in blood plasma	Выявляются / Can be identified	Не выявляются / Can not be identified
Протоковый эпителий / Duct epithelium	Сохранен / Is not disturbed	Гранулоцитарная деструкция / Granulocytic destruction
Наличие экстрапанкреатических проявлений / Presence of extrapancreatic manifestations	IgG4-ассоциированные поражения, редко язвенный колит, чаще склерозирующий холангит — 60 % (IgG4-СХ), сиалоаденит — 13 %, ретроперитонеальный фиброз — 9 %, интерстициальный нефрит — 9 %, лимфоаденопатия — 9 %, тиреоидит — 7 %, интерстициальная пневмония — 7 %, псевдоопухоли — 2 % / IgG4-associated lesions, rare cases of ulcerative colitis, more often sclerosing cholangitis — 60% (IgG4-SCh), sialoadenitis — 13%, retroperitoneal fibrosis — 9%, interstitial nephritis — 9%, lymphoadenopathy — 9%, thyroiditis — 7%, interstitial pneumonia — 7%, pseudotumour — 2%	Чаще язвенный колит (IgG4-негативный), возможно сочетание с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото / More often ulcerative colitis (IgG4-negative), combination with Evans syndrome and Hashimoto's thyroiditis
Гистологические признаки / Histological features	Инфильтрация паренхимы поджелудочной железы лимфоцитами и IgG4-позитивными плазмоцитами, муароформный фиброз, облитерирующий флебит / Infiltration of pancreas parenchyma by lymphocytes and IgG4-positive plasmocytes, moiré-form fibrosis, obliterating phlebitis	Перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, но он менее выражен, чем при I типе; типична инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами / Periductal lymphoplasmatic infiltration and phlebitis, but it is presented less than in case of I type, infiltration of duct wall by neutrophilic granulocytes
Ответ на терапию клинических симптомов / Response to clinical symptom therapy	Хороший / Good	Не во всех случаях / Not in every case

В общей сложности 27 % детей и 10–20 % взрослых [8] с диагнозом АИП имеют сопутствующие иммунные/воспалительные заболевания, особенно язвенный колит. Остается выяснить, переходит ли воспаление ПЖ на кишечник в этих случаях или же воспаление кишечника распространяется на ПЖ. В наших случаях сочетания с воспалительными заболеваниями кишечника не прослеживалось.

В настоящее время стандартным лечением АИП считается терапия кортикостероидами. Терапевтический подход к АИП со временем претерпел значительные изменения. Вначале была предпринята операция для подтверждения характера новообразования ПЖ и/или дренирования закупоренного желчного протока. ЭРХПГ использовалась для стентирования холедоха у детей с механической желтухой. В настоящее время этот подход в основном заменен пробной терапией кортикостероидами. Доза индукции кортикостероидов, используемая у детей [1–1,5 мг/(кг · день)], была выше, чем рекомендуемая доза [0,6–1 мг/(кг · день)] для взрослых с АИП. У 92 % детей клиническое улучшение после приема кортикостероидов. Интересно, что у 17 % пациентов с АИП болезнь разрешилась без какого-либо лечения. В отсутствие сравнительных исследований или исследований результатов у детей считается оправданным ограниченный по времени курс лечения кортикостероидами при острых симптомах панкреатита, который также может предотвратить долгосрочные осложнения недостаточности ПЖ.

Эффективность терапии клинических симптомов оценивается по следующим критериям: редукция биохимических маркеров холестаза; уменьшение концентрации в плазме крови уровня IgG4 и различных аутоантител (в случае их исходного повышения); положительная динамика по данным инструментальных методов исследования — уменьшение размеров и восстановление структуры ПЖ (редукция гипоэхогенности); редукция иррегулярного стеноза ГПП; стабилизация течения (или редукция) сахарного диабета; уменьшение проявлений экзокринной недостаточности ПЖ; регресс типичных морфологических признаков АИП по данным динамической ТАБ; улучшение течения сопутствующей поражению ПЖ патологии других органов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Девочка, 4 года, поступила в стационар Санкт-Петербурга с жалобами на боли в животе, преимущественно в области пупка, многократную рвоту с примесью желчи, стул оформленный, температура нормальная. Больна в течение суток.

Объективно: состояние тяжелое. Умеренно выражены признаки эксикоза, вялая, сознание ясное. Кожа бледная, чистая, «мраморность» дистальных отделов конечностей. Слизистые рта яркие, сухие, язык обложен белым налетом. Тоны сердца ритмичные, звучные, тахикардия 123 уд/мин, артериальное давление 120/60 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, умеренно болезненный в области пупка, реагирует на глубокую пальпацию в зоне Шоффара. Печень и селезенка не увеличены. Стул после клизмы, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Данные анамнеза: данный приступ третий по счету в течение года. Оба предыдущих приступа протекали аналогично — боли в животе, повторная рвота с примесью желчи, нормальный стул, нормальная температура. Во время предыдущих приступов отмечалось повышение уровня амилазы крови: 1-й приступ — до 316 Ед/л, 2-й приступ — до 1197 Ед/л (N до 125 Ед/л), по данным УЗИ размеры и структура ПЖ изменены не были.

Ранний анамнез без особенностей. Росла и развивалась соответственно возрасту. Другими болезнями не болела. Отмечались редкие аллергические реакции на цитрусовые и пенициллин в виде сыпи. Привита по возрасту. Случаев панкреатита, сахарного диабета среди родственников нет.

Лабораторные данные:

- в клиническом анализе крови — гемоглобин 133 г/л, эритроциты $4{,}7 \cdot 10^{12}$/л, лейкоциты $17{,}7 \cdot 10^{9}$/л, палочкоядерные 1, сегментоядерные 89, эозинофилы 0, базофилы 0, лимфоциты 5, моноциты 5, СОЭ 20 мм/ч;
- в биохимическом анализе крови — амилаза 1565 Ед/л, глюкоза 5,6 мм/л, аланинаминотрансфераза 18,1 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 32,2 Ед/л, мочевина 5,4 мм/л, общий белок 76,4 г/л, лактатдегидрогеназа 578 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза 11 ед/л, билирубин общий 16,4 мм/л, прямой 1,1 мм/л, холестерин 3,3 мм/л, триглицериды 0,3 мм/л, β-липопротеиды 358 ед.

Анализы мочи, кала в норме, посев кала — отр.

Данные УЗИ: ПЖ увеличена в размерах (головка 1,9 см, тело 1,6 см, хвост 2,5 см).

Структура однородная, эхогенность повышена, капсула четко контурирует, неровная. Вирсунгов проток расширен до 1,2 мм, стенки уплотнены, видны боковые протоки.

Желчный пузырь умеренно увеличен (7,0 × 2,4 см), холедох 0,2 см. Стенки ровные, не утолщены, внутрипросветных сигналов нет.

Печень, почки, селезенка — без патологии.

Оценка экзокринной и эндокринной функции ПЖ: уровень эластазы-1 в кале — 92 мкг/г.

Дневные колебания глюкозы в крови: натощак — 3,9 мм/л, через час после еды — 8,8 мм/л, через 2 ч — 5,4 мм/л.

Иммунологическое исследование: IgG (мг/мл): IgG1 — 6,5 (N 2,3–6,4), IgG2 — 4,0 (N 0,3–4,5), IgG3 — 1,4 (N 0,1–1,1), IgG4 — 1,6 (N 0,1–0,8). ANA < 1 : 40 (N).

Антитела к двуспиральной ДНК методом иммуноферментного анализа — 5,1 Ед/мл (N).

Антитела к островковым клеткам ПЖ (ICA) — 1 : 10 (N <1 : 5).

Антиорганные антитела к ПЖ — 2,5 (N < 1,1).

Клинический диагноз: «Хронический аутоиммунный панкреатит. Угрожаемая по сахарному диабету».

Лечение в острый период: инфузионная терапия и коррекция электролитных расстройств, октреотид, пентоксифиллин, антибиотики, анальгетики, прокинетики.

Дальнейшее лечение: преднизолон в дозе 1 мг/(кг · сут), панкреатин в дозе 2000 Ед/(кг · сут) липазы.

Контроль через 2 нед.: амилаза крови 58 Ед/л. Дневные колебания глюкозы в крови: натощак — 4,4 мм/л, через час после еды — 5,9 мм/л, через 2 ч — 5,2 мм/л

УЗИ: ПЖ нормальных размеров (головка 1,5 см, тело 0,9 см, хвост 1,0 см), вирсунгов проток не визуализируется.

Катамнез: после постепенного снижения преднизолона и его отмены через 6 мес. состояние девочки оставалось удовлетворительным, но затем, спустя 2 мес., она вновь была госпитализирована с приступом панкреатита. По данным УЗИ: ПЖ увеличена в размерах, эхогенность неравномерная, с участками фиброза, незначительное расширение вирсунгова протока. Амилаза крови 1820 Ед/л. Уровень эластазы-1 в кале 92 мкг/г. Произведена МРХПГ, изменений в желчных протоках и протоках ПЖ не выявлено.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144113-123

Вновь начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг. Учитывая снижение уровня эластазы-1 в кале, назначен панкреатин в дозе 20 000 Ед липазы в сутки. Состояние девочки улучшилось, уменьшились размеры ПЖ, но уровень амилазы оставался немного повышенным (130–150 Ед/л). Учитывая рецидивирующий характер заболевания, обострение после предыдущей отмены преднизолона, на фоне снижения дозы во время повторного курса преднизолона был назначен меркаптопурин в дозе 1 мг/(кг · сут).

Девочка наблюдается в клинике СПбГПМУ до настоящего времени, в течение 2 лет на фоне приема меркаптопурина и панкреатина обострений панкреатита не наблюдалось, уровень амилазы нормальный, размеры ПЖ, по данным УЗИ, в пределах нормы, вирсунгов проток не расширен. Уровень эластазы-1 в кале — 320 мкг/г.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Девочка, 15 лет, поступила в микрохирургическое отделение СПбГПМУ с диагнозом «опухоль поджелудочной железы».

У ребенка появились жалобы на боли в эпигастрии, которые затем переместились в левое подреберье. Обратились к педиатру по месту жительства. Было выполнено УЗИ: признаки дискинезии желчевыводящих путей, небольшие диффузные изменения ПЖ. В биохимическом анализе крови отмечено повышение значений амилазы до 589 Ед/л. Госпитализация не предложена. Через неделю отмечает появление желтушности склер и кожных покровов. Потемнение мочи, осветление кала.

Затем вновь отмечалось появление болевого синдрома. Повторно проведено УЗИ, на котором было выявлено образование в области головки ПЖ (рис. 1) и расширение вирсунгова протока (рис. 2). От госпитализации в городскую больницу мать отказалась.

По направлению, выданному поликлиникой по месту жительства, обратилась в СПбГМПУ.

Объективно: состояние удовлетворительное по самочувствию. Кожные покровы чистые, желтушной окраски, иктеричность склер. Зев спокоен. Дыхание проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 76 в минуту. Живот безболезненный во всех отделах. Поясничная область симметричная, безболезненная. Стул, со слов пациента, светлый.

Лабораторное обследование: повышение трансаминаз — аланинаминотрансфераза 209 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 147 Ед/л, билирубин общий 123 мкмоль/л (прямой 83 мкмоль/л), гамма-глутамилтрансфераза 412 Ед/л, щелочная фосфатаза 305 Ед/л, амилаза 336 Ед/л.

Консультирована онкологом: рекомендовано исследование на онкомаркеры в крови, биопсия образования с целью верификации опухоли, КТ, МРТ.

МСКТ: в проекции головки ПЖ прослеживается округлое патологическое образование с нечеткими, неровными контурами, окруженное сосудами, размерами 30 × 40 × 60 мм. Мезентериальные и парааортальные лимфатические узлы не увеличены.

МРХПГ: МР-признаки обструкции холедоха и вирсунгова протока вследствие патологического образования головки ПЖ. Холедох расширен до 13,5 мм. Вирсунгов проток расширен до 5,0 мм (рис. 2, 3).

Выполнена чрескожная чреспеченочная холангиостомия под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Наружновнутреннее дренирование (стентирование) общего панкреатического протока и общего желчного протока. Трепанбиопсия новообразования головки ПЖ.

Девочка находилась в условиях отделения реанимации. Получала антибиотикотерапию, антисекреторную и инфузионную терапию. Послеоперационный период протекал гладко.



Рис. 1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости ребенка с аутоиммунным панкреатитом: опухолевидное образование поджелудочной железы
Fig. 1. Ultrasound examination of abdominal cavity organs of a child with AIP: tumor-like formation of pancreas



Рис. 2. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография ребенка с аутоиммунным панкреатитом до лечения — расширение вирсунгова протока
Fig. 2. Magnetic resonance cholangiopancreatography of a child with AIP before treatment — dilatation of Wirsung's duct

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144113-123

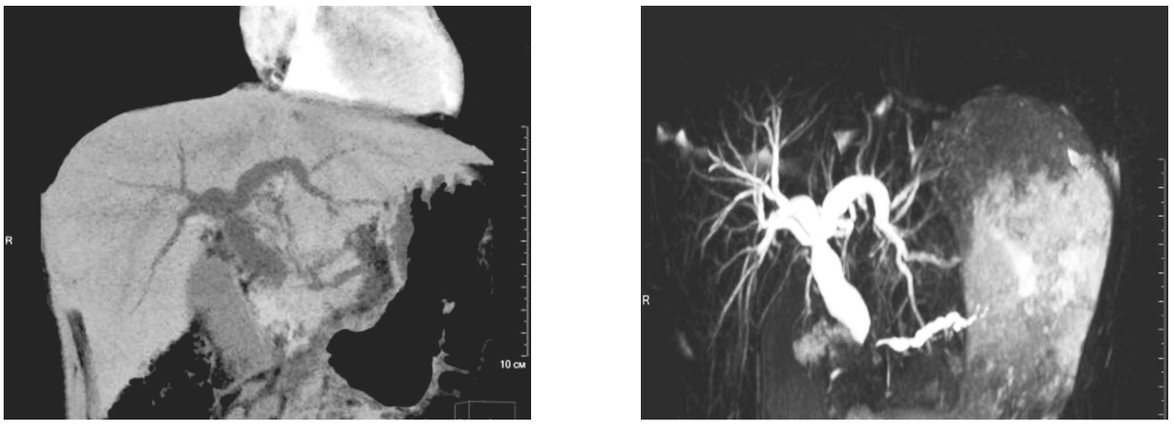


Рис. 3. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография ребенка с аутоиммунным панкреатитом до лечения — расширение холедоха и вирсунгова протока
Fig. 3. Magnetic resonance cholangiopancreatography of a child with AIP before treatment — dilatation of choledochous and Wirsung's ducts

Выполнено промывание дренажа с контрастированием. На экране: хорошая проходимость дренажа, проникновение контраста в двенадцатиперстную кишку, затеков нет. Было принято решение о прекращении наружного дренирования желчных путей. Дренаж перекрыт. Начато энтеральное кормление.

Онкомаркеры: отрицательные.

Инсулин 19,4 мкМЕ/мл (2,0–25,0).

IgM 1,30 г/д (0,7–2,8). IgA 2,49 г/л (0,85–4,5). IgG 7,50 г/л (7–16).

Патологоанатомическое заключение (Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова): «Морфологическая картина может соответствовать хроническому индуративному панкреатиту минимальной степени активности. В пределах данного биоптата опухолевого поражения не выявлено».

Микроскопическое описание (Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева): «Материал очень маленького объема, представлен игольным биоптатом ПЖ с массивным интерстициальным фиброзом, гиалинозом и выраженным склерозом кровеносных сосудов. Остатки ацинарного «аппарата» и протоков буквально замурованы в плотную волокнистую ткань, отмечается неравномерная плазмоцитарная инфильтрация с небольшим количеством мелких лимфоцитов ($CD3^+$, $CD20^+$), расположенная преимущественно вокруг протоков (экспрессия СК7, РСК). Плазматические клетки экспрессируют CD38, тотально позитивные IgG, небольшая часть из этих позитивных клеток экспрессируют IgG4. Заключение: «В пределах исследуемого материала малого диагностического объема выявлены признаки, не исключающие наличие IgG4-ассоциированного аутоиммунного панкреатита. Рекомендовано определение IgG4 в сыворотке крови, консультация иммунолога».

Клинический диагноз: «Аутоиммунный хронический панкреатит с преимущественным поражением головки pancreas. Фиброз головки ПЖ. Вторичный обструктивный холестаз. Механическая желтуха».

Назначена терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут.

Эластаза 62 мкг (при норме более 200), что соответствует тяжелой степени недостаточности экзокринной функции ПЖ.

IgG4 в крови 0,13 г/л (0,1–1,35 г/л, что соответствует норме).

Учитывая нормальный уровень IgG4 в крови, генез панкреатита потребовал уточнения.

Выполнено генетическое исследование на наследственный панкреатит — мутаций не выявлено.

Учитывая недостаточность экзокринной функции ПЖ, назначена заместительная ферментотерапия препаратом панкреатина в дозе 20 000 Ед 3 раза в день на основные приемы пищи и 10 000 Ед — на «перекусы».

В динамике: нормализация биохимических показателей.

КТ (контроль): при сопоставлении с данными предыдущей МСКТ положительная динамика — уменьшилась степень расширения вирсунгова протока до ~3 мм (ранее ~5 мм). Отмечается также уменьшение размеров ПЖ в области тела и хвоста (13 × 15 мм соответственно). Перестали прослеживаться инфильтрация в парапанкреатической клетчатке и скопление жидкости в этой области. Сохраняется увеличение головки ПЖ до 30 × 40 мм (нельзя исключить уменьшения на 1–2 мм). Структура ее неоднородная, с более плотными участками (до 45 HU в сравнении с остальными отделами 40 HU).

Контуры железы мелкофестончатые. Контрастирование своевременное, достаточно гомогенное, диаметром до 14 мм.

Желчный пузырь туго заполнен. Содержимое без особенностей.

Краниокаудальный размер печени 135 мм. Плотностные показатели паренхимы 65 HU. Структура однородная. Внутрипеченочные желчные протоки расширены до 3–4 мм (левый — ранее до 10 мм; правый — без динамики). Внепеченочные желчные протоки задренированы.



Рис. 4. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография ребенка с аутоиммунным панкреатитом в динамике на фоне лечения: размеры холедоха и вирсунгова протока уменьшились
Fig. 4. Magnetic resonance cholangiopancreatography of a child with AIP in dynamics during treatment: the size of choledochous and Wirsung's ducts has diminished

Желчный пузырь типично расположен, увеличен в размерах (120 × 38 мм), имеется перегиб в области шейки, стенка пузыря толщиной до 2 мм, рентгеноконтрастных конкрементов не выявлено. Размеры селезенки не увеличены, сохраняется добавочная долька.

Заключение: КТ-картина увеличения размеров и неоднородности структуры ПЖ в области головки. Положительная динамика в сравнении с данными предыдущей МСКТ (рис. 4).

У пациентки установлен дренирующий транспеченочный катетер. Планируется длительное стояние указанного катетера с целью улучшения желчного дренажа в течение 1,5–2 лет, в зависимости от течения заболевания. Необходимо выполнение ежесуточного промывания катетера, при необходимости — его замена.

Выписана в удовлетворительном состоянии.

Рекомендовано:

1. Наблюдение хирурга и гастроэнтеролога.
2. Дальнейшее постепенное расширение диеты.
3. Ферментотерапия препаратом панкреатина — продолжить принимать в течение 1 мес., после принимать по 1 капсуле 3 раза в день (доза 10 000 Ед).
4. Контроль биохимических показателей крови.
5. Диета с исключением жирной и жареной пищи.
6. Контрольное КТ-исследование через 3 мес.
7. Постоянное промывание дренажа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АИП — уникальная форма панкреатита. Диагноз АИП у детей основывается на сочетании клинических симптомов и явных патологий паренхимы ПЖ, протоков ПЖ и/или желчных протоков, возможно, дополненных гистопатологическими данными. Основным методом выбора терапии являются кортикостероиды с потенциальными долгосрочными последствиями, включая внешнесекреторную недостаточность ПЖ и диабет.

Мы надеемся, что наш обзор с клиническими случаями приведет к лучшему распознаванию АИП у детей, тем самым проложив путь для будущих исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-29-06069).

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№ 07/02 от 16.12.2021).

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' 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.

Funding source. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research (grant No. 17-29-06069).

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee (No. 07/02, 2021.12.16).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия: Национальное руководство. В 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. Медицинские лабораторные технологии. В 2 т. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
3. Охлобыстин А.В. Аутоиммунный панкреатит: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении // Доказательная гастроэнтерология. 2013. № 1. С. 22–27.
4. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу у детей // Педиатр. 2016. Т. 7, № 3. С. 111–116. DOI: 10.17816/PED73111-116
5. Ягупова А.А., Корниенко Е.А., Лобода Т.Б., Фадина С.А. Новый диагноз в детской практике: аутоиммунный панкреатит // Педиатр. 2013. Т. 4, № 4. С. 48–55. DOI: 10.17816/PED4448-55
6. Bolia R., Chong S.Y., Coleman L., et al. Autoimmune pancreatitis and IgG4 related disease in three children // ACG Case Rep J. 2016. Vol. 3, No. 4. P. e115. DOI: 10.14309/crj.2016.88
7. Chavhan G.B., Babyn P.S., Manson D., Vidarsson L. Pediatric MR cholangiopancreatography: principles, technique, and clinical applications // Radiographics. 2008. Vol. 28, No. 7. P. 1951–1962. DOI: 10.1148/rg.287085031
8. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A., et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // N Engl J Med. 2001. Vol. 344, No. 10. P. 732–738. DOI: 10.1056/NEJM200103083441005
9. Hart P.A., Kamisawa T., Brugge W.R., et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis // Gut. 2013. Vol. 62, No. 12. P. 1771–1776. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617
10. Hart P.A., Zen Y., Chari S.T. Recent advances in autoimmune pancreatitis // Gastroenterology. 2015. Vol. 149, No. 1. P. 39–51. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.010
11. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T., et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis // J Gastroenterol. 2014. Vol. 49. P. 567–588. DOI: 10.1007/s00535-014-0942-2
12. Refaat R., Harth M., Proschek P., et al. Autoimmune pancreatitis in an 11-year-old boy // Pediatr Radiol. 2009. Vol. 39. P. 389–392. DOI: 10.1007/s00247-008-1132-2

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alekseeva EI, et al. *Pediatriya: Natsional'noe rukovodstvo. In 2 vol*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)
2. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii. In 2 vol. Vol. 2*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)
3. Okhlobystin AV. Autoimmune pancreatitis: new concepts of pathogenesis, diagnostics, and treatment. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2013;(1):2227. (In Russ.)
4. Privorotsky VF, Luppova NE. Pancreatic type dysfunction of oddi sphincter in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(3): 111–116. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED73111-116
5. Yagupova AA, Kornienko EA, Loboda TB, Fadina SA. New diagnosis in pediatric practice: autoimmune pancreatitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(4):48–55. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED4448-55
6. Bolia R, Chong SY, Coleman L, et al. Autoimmune pancreatitis and IgG4 related disease in three children. *ACG Case Rep J*. 2016;3(4): e115. DOI: 10.14309/crj.2016.88
7. Chavhan GB, Babyn PS, Manson D, Vidarsson L. Pediatric MR cholangiopancreatography: principles, technique, and clinical applications. *Radiographics*. 2008;28(7):1951–1962. DOI: 10.1148/rg.287085031
8. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732–738. DOI: 10.1056/NEJM200103083441005
9. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013;62(12):1771–1776. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617
10. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):39–51. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.010
11. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49:567–588. DOI: 10.1007/s00535-014-0942-2
12. Refaat R, Harth M, Proschek P, et al. Autoimmune pancreatitis in an 11-year-old boy. *Pediatr Radiol*. 2009;39:389–392. DOI: 10.1007/s00247-008-1132-2

ОБ АВТОРАХ

***Светлана Николаевна Минина,** канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393; e-mail: s.drozdova@mail.ru

Елена Александровна Корниенко, д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Svetlana N. Minina,** MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Children's diseases named after Professor I.M. Vorontsov Postgraduate and Additional Professional Education; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0009-2163-4778; eLibrary SPIN: 9129-4393; e-mail: s.drozdova@mail.ru

Elena A. Kornienko, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Children's diseases named after Professor I.M. Vorontsov Postgraduate and Additional Professional Education; eLibrary SPIN: 5120-9007; e-mail: elenkornienk@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Евгений Николаевич Суспицын, канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской генетики;
ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304;
e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Евгений Наумович Имянитов, д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра медицинской генетики;
ORCID: 0000-0003-4529-7891; eLibrary SPIN: 1909-7323;
e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

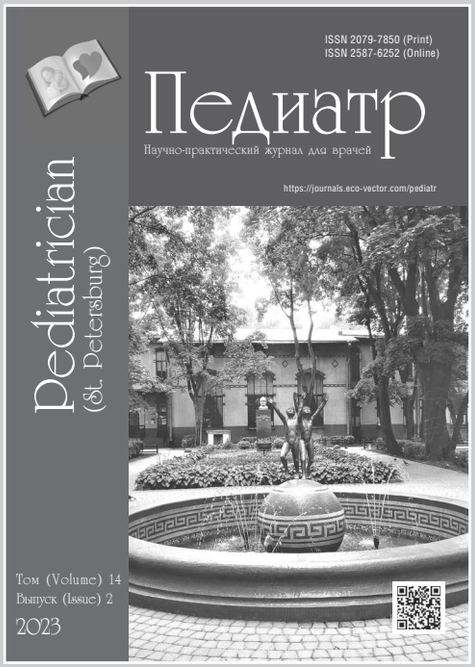
AUTHORS' INFO

Evgeny N. Suspitsyn, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Medical Genetics;
ORCID: 0000-0001-9764-2090; eLibrary SPIN: 2362-6304;
e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Evgeny N. Imyanitov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Medical Genetics;
ORCID: 0000-0003-4529-7891; eLibrary SPIN: 1909-7323;
e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

ЭКО • ВЕКТОР

Педиатр



Научно-практический медицинский рецензируемый журнал

Периодичность: 6 номеров в год

ПОДПИСКА

- **На сайте издания:** заполните форму, оплатите подписку, ждите свой первый подписной номер.
- **В издательстве:** позвоните по телефону +7(495)409-83-39, либо напишите запрос на подписку в свободной форме на e-mail: podpiska@eco-vector.com.
- **Через Научную электронную библиотеку** eLibrary.ru.
- **Через подписные агентства:**
  – Объединенный каталог «Пресса России», https://www.pressa-rf.ru, www.akc.ru;
  – ООО «Урал-Пресс», https://www.ural-press.ru;
  – ООО «Руспресса», тел.: +7(495)651-82-19;
  – ООО «Прессинформ» (Санкт-Петербург), тел.: +7(812)786-81-19, e-mail: podpiska@crp.spb.ru;
  – Creative Service Band Communication & Subscription Agency (Москва), тел.: +7(499)685-13-30, https://periodicals.ru.

Подписной индекс на полугодие — **70479,** на год — **81557.**

Сайт журнала

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144125-134
Персоналия

Путь от ученика сельской школы до известного в стране профессора педиатра-инфекциониста

Д.О. Иванов, И.Д. Ляхов, Т.М. Чернова, С.Л. Баннова, Е.Б. Павлова, О.В. Булина, В.Ф. Суховецкая, Е.В. Баракина, А.Н. Назарова, Т.А. Каплина, М.Д. Субботина, Н.В. Павлова, А.В. Федорова

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

АННОТАЦИЯ

В августе 2023 г. исполнилось 70 лет Владимиру Николаевичу Тимченко — декану педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующему кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному врачу России, Главному внештатному специалисту по инфекционным заболеваниям у детей Северо-Западного федерального округа страны. В.Н. Тимченко после окончания ЛПМИ с отличием в 1978 г. поступил в клиническую ординатуру на кафедру инфекционных болезней у детей. В период с 1980 по 1983 г. обучался в очной аспирантуре на той же кафедре. В 1983 г. успешно защитил кандидатскую, а в 1989 г. — докторскую диссертации. Руководит кафедрой с 1997 г. Под руководством заведующего кафедрой в течение многих лет проводятся разносторонние исследования инфекционных заболеваний у детей. Владимир Николаевич является научным руководителем десяти кандидатских диссертаций, научным консультантом одной докторской диссертации. Систематически выступает с лекциями и докладами в детских поликлиниках, на конгрессах, конференциях, симпозиумах. Консультирует тяжелых пациентов из Ленинградской, Новгородской, Псковской, Калининградской областей, Республики Карелии и других регионов страны. Автор более 530 научных трудов. Ректорат, общественные организации, сотрудники и студенты Университета желают профессору дальнейших больших творческих успехов в подготовке и воспитании молодых врачей, крепкого здоровья и личного благополучия, неиссякаемой энергии и процветания.

Ключевые слова: профессор В.Н. Тимченко; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; дети; инфекционные заболевания.

Как цитировать:
Иванов Д.О., Ляхов И.Д., Чернова Т.М., Баннова С.Л., Павлова Е.Б., Булина О.В., Суховецкая В.Ф., Баракина Е.В., Назарова А.Н., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Павлова Н.В., Федорова А.В. Путь от ученика сельской школы до известного в стране профессора педиатра-инфекциониста // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 125–134. DOI: https://doi.org/10.17816/PED144125-134

Рукопись получена: 07.06.2023 **Рукопись одобрена:** 05.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144125-134
Personal

The path from a student of a rural school to a known in the country professor of a pediatricist-infectionist

Dmitry O. Ivanov, Ivan D. Lyakhov, Tatyana M. Chernova, Svetlana L. Bannova, Elena B. Pavlova, Oksana V. Bulina, Vera F. Sukhovetskaya, Elena V. Barakina, Anna N. Nazarova, Tatyana A. Kaplina, Maria D. Subbotina, Natalia V. Pavlova, Anna V. Fedorova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In August 2023, Vladimir Nikolaevich Timchenko, dean of the pediatric faculty of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Russian Ministry of Health, and head of the Department of Infectious Diseases in Children named after Vladimir Nikolaevich, turned 70 years old. Professor M.G. Danilevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Russia, Chief freelance specialist in infectious diseases in children of the Northwestern Federal District of the country. V.N. Timchenko after graduating from LPMI with honors in 1978, he entered clinical residency at the Department of Infectious Diseases in Children. Between 1980 and 1983 studied full-time graduate school at the same department. In 1983 he successfully defended his candidate's dissertation, and in 1989 — his doctoral dissertation. He has headed the department since 1997. Under the leadership of the head of the department, comprehensive studies of infectious diseases in children have been conducted for many years. Vladimir Nikolaevich is the scientific supervisor of ten candidate dissertations, the scientific consultant of one doctoral dissertation. He regularly gives lectures and reports in children's clinics, at congresses, conferences, and symposiums. Consults seriously ill patients from the Leningrad, Novgorod, Pskov, Kaliningrad Regions, the Republic of Karelia and other regions of the country. Author of more than 530 scientific papers. The administration, public organizations, staff and students of the University wish the professor further great creative success in the training and education of young doctors, good health and personal well-being, inexhaustible energy and prosperity.

Keywords: Professor V.N. Timchenko; St. Petersburg State Pediatric Medical University; children; infectious diseases.

To cite this article:
Ivanov DO, Lyakhov ID, Chernova TM, Bannova SL, Pavlova EB, Bulina OV, Sukhovetskaya VF, Barakina EV, Nazarova AN, Kaplina TA, Subbotina MD, Pavlova NV, Fedorova AV. The path from a student of a rural school to a known in the country professor of a pediatricist-infectionist. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):125–134. DOI: https://doi.org/10.17816/PED144125-134

Received: 07.06.2023 **Accepted:** 05.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

В августе 2023 г. исполнилось 70 лет Владимиру Николаевичу Тимченко — декану педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующему кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному врачу России, Главному внештатному специалисту по инфекционным заболеваниям у детей Северо-Западного федерального округа страны.

Владимир Николаевич родился 22 августа 1953 г. на Брянщине, в небольшой деревне Новая Рудня, которая расположилась вдоль берега живописной реки Ельня.

Отец — Николай Николаевич Тимченко — учитель школы, преподаватель русского языка и литературы, физической культуры и трудового воспитания. В дальнейшем, после окончания заочного отделения педагогического института, многие годы работал завучем и директором восьмилетней школы, одновременно организовал и руководил вечерней средней школой молодежи. Н.Н. Тимченко — ветеран Великой Отечественной войны, участник штурма Берлина, награжден двумя орденами Красной Звезды, орденом Отечественной войны I степени, 15 медалями, в том числе «За победу над Германией в Великой Отечественной Войне 1941–1945 гг.», «За взятие Берлина», «За освобождение Варшавы». Интересный факт биографии — в КПСС отца не приняли, даже на фронте после двух тяжелых ранений, мотивируя это тем, что он несовершеннолетним подростком проживал на временно оккупированной фашистами территории. На фронт отец ушел добровольцем в 17 лет, сразу после освобождения деревни от немецко-фашистских захватчиков. В современной России по рекомендации губернатора Брянской области отец вступил в члены партии «Единая Россия». После Великой Отечественной войны он проходил действительную военную службу в Ленинграде, отсюда в семье огромная любовь к Северной столице. С особой гордостью отец Владимира Николаевича вспоминал свои поездки в город трех революций в пассажирском поезде «Ленинград – Мариуполь», который ежедневно проходил по железной дороге рядом с родительским домом.

Мать — Евдокия Тимофеевна Тимченко — родилась в Стародубском районе, там, где родилась первая ректор нашего института Юлия Ароновна Менделева. Мама работала учительницей в начальных классах, очень красивая и трудолюбивая женщина. Имела большое домашнее хозяйство — огород, сад, корову и телят, свиней, кур и кроликов. Всех завораживал прекрасный яблоневый сад — созревшие яблоки Белого налива просвечивались до семечек, запах спелых яблок Антоновки разносился далеко по всей округе. Брат Владимира Николаевича Петр Тимченко, старше на 3 года, очень добрый и жизнерадостный, окончил Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт, в дальнейшем трудился на малой родине на различных врачебных должностях, а также принимал участие в партийной работе. Жена — Валентина Ивановна Тимченко — душевная, талантливая педиатр-неонатолог от Бога, дочь и сын успешно продолжают семейную врачебную династию.

Владимир, как принято говорить, рос и развивался в соответствии с возрастом. Всегда был окружен большой родительской любовью и заботой. Родители покупали ему различные велосипеды, красивые санки, коньки с ботинками, лыжи, спортивные гантели, футбольные мячи, гармошки и гитары, фотоаппараты и переносные радиоприемники. В детстве он любил ловить рыбу и раков, собирать грибы и ягоды, косить траву и заготавливать дрова, кормить домашних питомцев, ухаживать за сельскохозяйственными животными, играть в футбол, лапту и военные игры, лазать по деревьям и прятаться в больших плантациях колхозной кукурузы.

У Володи всегда были самые красивые игрушки, самая занимательная детская литература. В семье настольной книгой являлся неповторимой красоты роман Н.А. Островского «Как закалялась сталь», любили песни военных лет — «Шумел сурово Брянский лес», «Казаки в Берлине» и о Ленинграде — «Город над вольной Невой».

Восемь лет школы пролетели быстро, в памяти навсегда осталась доброта и теплота учителей (первая учительница — Зинаида Александровна Лисовская), праздничные школьные линейки и подарочные стаканчики, сделанные из газетной бумаги (кульки), наполненные такими вкусными конфетами детства — «Разноцветный горошек», «Кис-кис», «Барбарис». Вместе со своими друзьями Владимир с большим воодушевлением ухаживал за памятником советским воинам освободителям района и оказывал помощь семьям фронтовиков. В школе получил первые знания по медицине и первую должность санитарного инструктора класса (проверка чистоты рук, уборка помещений и т. д.).

После окончания Добрикской восьмилетней сельской школы Унечского района успешно сдал вступительные экзамены в Клинцовское медицинское училище на фельдшерское отделение. Учился с большим желанием и окончил медицинское училище с отличием, вошел в число 5 % выпускников, имеющих право поступать в институт сразу после получения диплома о среднем медицинском образовании. Здесь Владимир встретил свою первую любовь — очень красивую девушку Валентину, которая впоследствии стала его женой. Занимался общественной работой — являлся секретарем комсомольской организации медицинского училища, старостой группы, возглавлял спортивные секции по шахматам и настольному теннису, выступал в команде КВН. После получения диплома был направлен по распределению на работу в Нивнянскую участковую больницу Суражского района на должность фельдшера, где проработал до поступления в медицинский институт. Первое место работы запомнилось своей удивительно сказочной природой и широкой

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144125-134

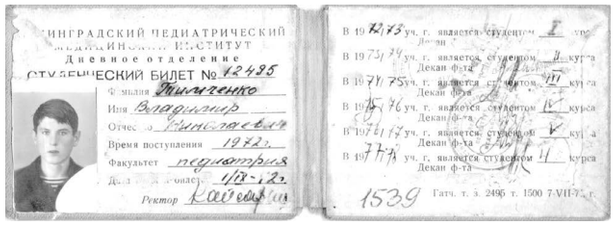


Рис. 1. Студенческий билет Владимира Тимченко, 1972 г.
Fig. 1. Student card Vladimir Timchenko, 1972



Рис. 2. Заседание профсоюзного комитета студентов Ленинградского педиатрического медицинского института, 1978 г. (слева направо): декан института, доцент А.Л. Капитанаки; председатель профкома студентов В.Н. Тимченко;, ректор института профессор, д-р мед. наук Г.А. Тимофеева
Fig. 2. Meeting of the Trade Union Committee of Leningrad Pediatric Medical Institute Students, 1978 (from left to right) Dean of the Institute, Associate Professor A.L. Kapitanaki; Chairman of the Students' Trade Union Committee V.N. Timchenko; Rector of the LPMI Professor, Doctor of Medical Sciences, G.A. Timofeeva

щедростью русской деревенской души. Медицинскую помощь приходилось оказывать взрослым и детям, в стационаре и на дому с самой различной патологией. Большое внимание уделялось профилактической работе — выпуск санитарных листков, беседы с населением, контроль за водоснабжением, подворовые обходы с целью проведения актуальных профилактических прививок.

В Ленинград Владимир приехал 31 июля 1972 г. в День военно-морского флота СССР вместе со своей девушкой на третьей полке общего вагона поезда «Брянск – Ленинград». Несколько суток провел на вокзалах и скамейках скверов, пока не нашел жилье. В дальнейшем в течение двух лет снимал «уголок» у бабушки на Лесном проспекте в доме рядом с институтом. Сдав экзамен по биологии на «отлично», 1 августа 1972 г. стал студентом ЛПМИ — Ленинградского педиатрического медицинского института (рис. 1).

В студенческие годы, во время обучения в ординатуре и аспирантуре активно занимался общественной работой — являлся председателем студенческого профсоюзного комитета института (рис. 2), старостой потока, ежегодно выезжал в студенческие строительные отряды в различные регионы нашей страны, а также в Болгарию.

Особенно запомнилось строительство коровника в Волосовском районе Ленинградской области и бетонной взлетно-посадочной полосы в аэропорту Республики Коми, а также прокладка инженерных коммуникаций в г. Печора, работа на предприятии по переработке сельскохозяйственной продукции в г. Пловдиве. В стройотрядах Владимир прошел все ступеньки кадрового роста — от бойца отряда, бригадира, комиссара до командира отряда. Студенческие годы — самые яркие, красочные, светлые, запоминающиеся, а работа в студенческих строительных отрядах самая прекрасная, самая лучшая их страничка (рис. 3, 4).

Очень много впечатлений оставили военные сборы (начальник сборов — старший преподаватель кафедры



Рис. 3. Владимир Тимченко и Валентина Тимченко (Поправко) в студенческом строительном отряде, Ленинградская область, 1973 г.
Fig. 3. Timchenko Vladimir and (Popravko) Timchenko Valentina in the student construction team, Leningrad Region, 1973



Рис. 4. В студенческом строительном отряде на переднем плане Владимир Тимченко и Владимир Петроченков (справа налево), Республика Коми, 1976 г.
Fig. 4. In the student construction team in the foreground are Vladimir Timchenko and Vladimir Petrochenkov (from right to left), Komi Republic, 1976

ЛПМИ, коммунист, полковник медицинской службы Михаил Яковлевич Горбаткин), на которых Владимир получил первое воинское звание «старший сержант» и приобрел новых друзей (рис. 5).

Первые шаги в студенческой науке сделаны на кафедре детских инфекций (заведующий кафедрой — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР Г.А. Тимофеева, руководитель СНО кафедры — д-р мед. наук, профессор В.Н. Бондарев), под руководством кандидатов медицинских наук, ассистентов Н.П. Журавлева и Ю.Д. Игнатьевой.

После окончания института с отличием в 1978 г. В.Н. Тимченко поступил в клиническую ординатуру на кафедру инфекционных болезней у детей. В период 1980–1983 гг. обучался в очной аспирантуре на той же кафедре. В 1983 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Функциональная активность коры надпочечников и половых желез у мальчиков, больных эпидемическим паротитом» (научные руководители д-р мед. наук, профессор Г.А. Тимофеева, д-р мед. наук, профессор А.М. Зайчик) [12]. С 1983–1989 гг. — ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей. С сентября 1989 г. избран по конкурсу на должность доцента кафедры.

В 1984 г. присвоена ученая степень кандидата медицинских наук, в 1989 г. — ученое звание доцента, 17 сентября 1996 г. успешно защитил в диссертационном совете Медицинской академии последипломного образования докторскую диссертацию на тему: «Клинико-патогенетические аспекты воздушно-капельных инфекций у детей (коклюша, эпидемического паротита, скарлатины)», научные консультанты — д-р мед. наук, профессор Л.В. Быстрякова, д-р мед. наук, профессор Н.Г. Веселов [13]. В ноябре 1996 г. присуждена ученая степень доктора медицинских наук, в марте 1997 г. присвоено ученое звание профессор. Со 2 июня 1997 г. В.Н. Тимченко возглавляет кафедру инфекционных болезней у детей СПбГПМА.

Основными научными направлениями работы коллектива кафедры в это время являются: изучение эволюции инфекционных болезней у детей; особенностей инфекционных заболеваний у пациентов разного возраста в современных условиях; клинической картины герпесвирусной, иерсиниозной, стрептококковой и коклюшной инфекций; течения инфекционных заболеваний у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией; совершенствование диагностики и терапии ОРВИ/гриппа/COVID-19; клинико-лабораторных особенностей паразитарных инвазий (токсокароз, токсоплазмоз и др.); эффективности и безопасности применения новых лекарственных препаратов.

В.Н. Тимченко — автор более 530 научных трудов, в том числе учебника для студентов медицинских вузов «Инфекционные болезни у детей» (5 изданий) [3], 9 монографий: «Паразитарные инвазии в практике детского врача» (2005) [17], «Эволюция коклюшной инфекции у детей» (2005) [16], «Все о детских прививках» (2003) [15], «Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача» (2007) [11], «Эпидемический паротит (эволюция, причина бесплодного брака, современная терапия, экстренная профилактика)» (2007) [14], «Страницы истории кафедры детских инфекций им. профессора М.Г. Данилевича» (2010) [6], «Профилактические прививки детям: Детские врачи и родители — “ЗА”! Кто “Против?”» (2013) [9], «Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра» (2017) [21], «Вклад Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в борьбу с пандемией COVID-19» (2022) [10]; 3 руководств для врачей всех специальностей «Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача» (2011) [7], «ВИЧ-инфекция на рубеже веков» (2012) [1], «Эволюция стрептококковой инфекции» (2015) [23], 2 справочников для врачей «Диагностика и лечение детских инфекций» (4 издания) [18], справочника «Экзантемы у детей» (2021) [24].



Рис. 5. Военные сборы (справа налево): Владимир Тимченко, Борис Нейштадт (Мурманская область, 1977 г.)
Fig. 5. Timchenko Vladimir, Neishtadt Boris (right to left) (Murmansk Region, 1977)

В период борьбы с пандемией COVID-19 (2020–2022) профессорско-преподавательский состав кафедры принимал активное участие в подготовке врачей различных специальностей по особо опасным инфекциям, в первую очередь, новой коронавирусной инфекции. Проводились многочисленные тематические циклы усовершенствования врачей страны в очном и в дистанционном форматах. Сотрудники кафедры оказывали практическую помощь органам здравоохранения (доцент С.Л. Баннова — заведующая отделением по борьбе с COVID-19 у детей, выезжала в регионы страны), аспиранты и ординаторы, студенты-члены СНО работали в специализированном отделении (М.А. Шакмаева, Д.Н. Соболева, А.С. Громов). Коллектив университета под руководством ректора, заведующего кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, заслуженного врача РФ,



Рис. 6. Конгресс «Здоровые дети — будущее страны», Санкт-Петербург, 2021 г. (справа налево): проректор по оперативному управлению, административной и воспитательной работе И.Д. Ляхов, ректор университета д-р мед. наук, профессор Д.О. Иванов, декан педиатрического факультета д-р мед. наук, профессор В.Н. Тимченко
Fig. 6. Congress "Healthy children are the future of the country", St. Petersburg, 2021 (from right to left): Vice-Rector for Operational Management, Administrative and Educational Work I.D. Lyakhov, Rector of the University Doctor of Medical Sciences, Professor D.O. Ivanov, Dean of the Faculty of Pediatrics Doctor of Medical Sciences, Professor V.N. Timchenko



Рис. 7. Конгресс по инфекционным болезням, Москва, 2017 г. (справа налево): д-р мед. наук, профессор С.А. Хмилевская, д-р мед. наук, профессор В.Н. Тимченко, д-р мед. наук, профессор С.П. Кокорева
Fig. 7. Congress on Infectious Diseases, Moscow, 2017 (from right to left): Doctor of Medical Sciences, Professor S.A. Khmilevskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor V.N. Timchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor S.P. Kokoreva

Главного неонатолога Минздрава России д-ра мед. наук, профессора Д.О. Иванова — подготовил и опубликовал уникальную книгу, посвященную различным аспектам борьбы с новой коронавирусной инфекцией у детей («Дети ковидом не болеют... Заметки из красной зоны Педиатрического университета», 2022 г.) [2]; принял участие в подготовке 2 монографий: «Беременность и COVID-19. Интерфероны в патогенезе, терапии и профилактике новой коронавирусной инфекции у беременных» (2021) [4], «Интерфероны: Роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19» (2020) [5], научных статей, информационных писем, методических рекомендаций по борьбе с COVID-19 среди детского населения [8, 22].



Рис. 8. Конгресс по инфекционным болезням, Москва, 2018 г. (слева направо): заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор Н.В. Скрипченко, заслуженный деятель науки РФ, д-р биол. наук, профессор В.В. Малиновская, д-р мед. наук, профессор В.Н. Тимченко
Fig. 8. Congress on Infectious Diseases, Moscow, 2018 (from left to right): Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor N.V. Skripchenko, Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Biological Sciences, Professor V.V. Malinovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor V.N. Timchenko

Заведующий и сотрудники кафедры принимают активное участие в организации и проведении научно-практических конференций, конгрессов, съездов, в частности Национального конгресса «Здоровые дети — будущее страны» (Санкт-Петербур), конференции «Грипп и другие ОРВИ» (Санкт-Петербург), «Всероссийского ежегодного Конгресса инфекционные болезни у детей» (Санкт-Петербург), «Ежегодного Конгресса детских инфекционистов России с международным участием» (Москва), «Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского» (Москва) (рис. 6–9).

Под руководством заведующего кафедрой в течение многих лет проводятся клинические исследования современных лекарственных препаратов при инфекционных заболеваниях у детей. В частности, показана высокая эффективность и безопасность применения препарата человеческого рекомбинатного интерферона α-2β с антиоксидантами (витамин С, витамин Е) в форме ректальных свечей и назальных форм при острых респираторно-вирусных инфекциях у детей различного возраста (Виферон®-мазь, Виферон®-гель) [19, 20]. Многолетняя клиническая практика показала высокую эффективность

и безопасность Виферона в комплексной терапии и других инфекций: герпесвирусной (ВЭБ-мононуклеоза, ветряной оспы), кори, кишечных вирусных инфекций, сопутствующей вирусной патологии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, при микст патологии (коклюш и ОРВИ, псевдотуберкулез и ОРВИ), новой коронавирусной инфекции у детей различного возраста. Препарат разработан и предложен для применения в педиатрической практике доктором биологических наук, профессором В.В. Малиновской (руководитель лаборатории «Онтогенеза и коррекции системы интерферона» Научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва).

Под руководством профессора В.Н. Тимченко успешно защищено 10 кандидатских диссертаций, при научном консультировании — одна диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Он является членом редакционных советов журналов: «Детские инфекции», «Журнал инфектологии», «Медицина и здравоохранение», а также членом редакционной коллегии журнала «Педиатр».

В течение 28 лет (1992–2019) В.Н. Тимченко успешно выполнял обязанности Главного внештатного специалиста по инфекционным заболеваниям у детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, с 2012 г. является Главным внештатным специалистом по инфекционным заболеваниям у детей в Северо-Западном федеральном округе России. Работу проводит под руководством Главного специалиста по инфекционным заболеваниям у детей Минздрава России и ФМБА академика РАН, профессора Ю.В. Лобзина, в тесном сотрудничестве с организационно-методическим отделом инфекционной службы города под руководством главного специалиста по инфекционным болезням Министерства обороны РФ и Санкт-Петербурга, члена-корреспондента РАН, д-ра мед. наук, профессора К.В. Жданова.

В.Н. Тимченко входит в состав Аттестационной комиссии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга по присуждению врачебных квалификационных категорий по специальности «инфекционные болезни», принимает активное участие в работе городских лечебно-контрольных комиссий. Постоянно оказывает большую лечебно-консультативную и организационно-методическую помощь органам практического здравоохранения. Систематически выступает с лекциями и докладами в детских поликлиниках, на конгрессах, конференциях, симпозиумах. Консультирует тяжелых пациентов из Ленинградской, Новгородской, Псковской, Калининградской областей, Республики Карелии и других регионов страны. Врач высшей категории, является руководителем постоянно действующего семинара для педиатров и инфекционистов детских поликлиник и детских стационаров. Прекрасный детский врач, которого очень любят маленькие пациенты, с большим уважением к нему относятся их родители, а также коллеги по научной и профессиональной деятельности.



Рис. 9. XIII Всероссийский ежегодный конгресс по инфекционным болезням, Санкт-Петербург, 2022 (справа налево): академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор Ю.В. Лобзин, д-р мед. наук, профессор В.Н. Тимченко

Fig. 9. XIII All-Russian Annual Congress on Infectious Diseases, St. Petersburg, 2022 (from right to left): Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor Yu.V. Lobzin, Doctor of Medical Sciences, Professor V.N. Timchenko



Рис. 10. Заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, профессор, д-р мед. наук В.Н. Тимченко с сотрудниками, 2023 г.

Fig. 10. Head of the Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich, Doctor of Medical Sciences, Professor V.N. Timchenko with employees, 2023

Кафедра принимает активное участие в лечебно-профилактической работе клинических баз — инфекционное отделение № 1, № 2 СПбГПМУ, Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Детская инфекционная больница № 3, детские поликлиники № 25, 27, 41, 45 (рис. 10), а также сотрудничает с другими медицинскими учреждениями (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, СПб НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера и др.).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144125-134

Владимир Николаевич принимает активное участие в работе приемной комиссии университета, в том числе в должности ответственного секретаря выезжал в Псков и Великий Новгород. Много времени и сил отдает организационно-методической и общественно-воспитательной работе. В 1977–1984 гг. возглавлял студенческий профсоюзный комитет института, был членом президиума Ленинградского областного комитета профсоюза медицинских работников и делегатом XIII съезда профсоюза медицинских работников СССР.

В 1984–1989 гг. Владимир Николаевич занимал должность заместителя декана педиатрического факультета, 1990–1991 гг. — декана по работе с иностранными студентами. В течение 18 лет успешно руководит деканатом педиатрического факультета, постоянно совершенствуя методы воспитания, повышая качество подготовки врачей-педиатров.

Указом Президента Российской Федерации 8 июня 2005 г. В.Н. Тимченко за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Ректорат, общественные организации, сотрудники и студенты университета желают Владимиру Николаевичу Тимченко дальнейших творческих успехов в подготовке и воспитании молодых врачей, крепкого здоровья и личного благополучия, неиссякаемой энергии и процветания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли сущ ественный 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

Authors' 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левановичв.В., Тимченко В.Н., Архипова Ю.А. ВИЧ-инфекция на рубеже веков: руководство для врачей всех специальностей / под ред. В.В. Левановича, В.Н. Тимченко. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2012. 495 с.

2. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., и др. Дети ковидом не болеют… Заметки из красной зоны Педиатрического университета / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2022. 208 с.

3. Инфекционные болезни у детей. Учебник для студентов медицинских вузов. 5-е изд., испр. и доп. / под ред. В.Н. Тимченко. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2023. 895 с.

4. Косенкова Т.В., Зазерская И.Е., Беженарь В.Ф. Беременность и COVID-19. Интерфероны в патогенезе, терапии и профилактике новой коронавирусной инфекции у беременных. Методическое пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2022. 139 с.

5. Косенкова Т.В., Никитина И.Л., Иванов Д.О. Интерфероны: роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19. Методическое пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2020. 64 с.

6. Левановичв.В., Микиртичан Г.Л., Тимченко В.Н. Страницы истории кафедры детских инфекций имени профессора М.Г. Данилевича (1930–2010). Санкт-Петербург: СПбГПМА, 2010. 56 с.

7. Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача. Руководство для врачей всех специальностей / под ред. В.Н. Тимченко, В.В. Левановича. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2011. 544 с.

8. Полунина А.В., Шакмаева М.А., Иванов Д.О., и др. Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и цитокиновый статус. Есть ли связь? // Children's medicine of the North-West. 2022. Т. 10, № 4. С. 69–74.

9. Профилактические прививки детям: детские врачи и родители — «за»! Кто «против»? / под ред. В.Н. Тимченко, В.В. Левановича. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2013. 183 с.

10. Тимченко В.Н. Вклад Санкт-Петербургского государственно педиатрического медицинского университета в борьбу с пандемией COVID-19 (2020–2021 гг.): Актовая речь. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2022. 84 с.

11. Тимченко В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2007. 644 с.

12. Тимченко В.Н. Изменение функциональной активности коры надпочечников и половых желез при эпидемическом паротите у мальчиков: дис. … канд. мед. наук. Ленинград, 1983.

13. Тимченко В.Н. Клинико-патогенетические аспекты воздушно-капельных инфекций у детей (коклюша, эпидемического паротита, скарлатины): дис. … д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 1996.

14. Тимченко В.Н. Эпидемический паротит (эволюция, причина бесплодного брака, современная терапия, экстренная профилактика). Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2006. 261 с.

15. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Дробаченко О.А., Чернова Т.М. Все о детских прививках. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2003. 134 с.

16. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.Я. Эволюция коклюшной инфекции у детей. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2005. 192 с.

17. Тимченко В.Н., Левановичв.В., Абдукаева Н.С., и др. Паразитарные инвазии в практике детского врача. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2005. 288 с.
18. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Михайлов И.Б., и др. Диагностика и лечение детских инфекций. Справочник. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. 476 с.
19. Тимченко В.Н., Субботина М.Д., Каплина Т.А., и др. Клинико-лабораторная эффективность препарата Виферон® при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатр. 2018. Т. 9, № 3. С. 41–48. DOI: 10.17816/PED9341–48
20. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Каплина Т.А., и др. Этиотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций со стенозирующими ларинготрахеитами // Детские инфекции. 2018. Т. 17, № 2. С. 29–33. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-29-33
21. Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-мононуклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. 527 с.
22. Харит С.М., Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Булина О.В. Вакцинация детей против коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Педиатр. 2023. Т. 14, № 1. С. 5–14. DOI: 10.17816/PED1415-14
23. Эволюция стрептококковой инфекции. Руководство для врачей / под ред. В.В. Левановича, В.Н. Тимченко. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. 495 с.
24. Тимченко В.Н., Заславский Д.В., Хмилевская С.А., и др. Экзантемы у детей: фотоиллюстрированный справочник по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Тимченко. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021. 255 с.

REFERENCES

1. Levanovich VV, Timchenko VN, Arkhipova YuA. *VICH-infektsiya na rubezhe vekov: rukovodstvo dlya vrachei vsekh spetsial'nostei*. Levanovich VV, Timchenko VN, editor. Saint Petersburg: Izd-vo N-L, 2012. 495 p. (In Russ.)
2. Ivanov DO, Petrenko YuV, Reznik VA, et al. *Deti kovidom ne boleyuT... Zametki iz krasnoi zony Pediatricheskogo universiteta*. Ivanov DO, editor. Saint Petersburg: SPBGPMU, 2022. 208 p. (In Russ.)
3. Timchenko VN, editor. *Infektsionnye bolezni u detei. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh VUZov*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2023. 895 p. (In Russ.)
4. Kosenkova TV, Zazerskaya IE, Bezhenar' VF. *Beremennost' i COVID-19. Interferony v patogeneze, terapii i profilaktike novoi koronavirusnoi infektsii u beremennykh. Metodicheskoe posobie dlya vrachei*. Saint Petersburg, 2022. 139 p. (In Russ.)
5. Kosenkova TV, Nikitina IL, Ivanov DO. *Interferony: rol' v patogeneze i mesto v terapii i profilaktike COVID-19. Metodicheskoe posobie dlya vrachei*. Saint Petersburg, 2020. 64 p. (In Russ.)
6. Levanovich VV, Mikirtichan GL, Timchenko VN. *Stranitsy istorii kafedry detskikh infektsii imeni professora M.G. Danilevicha (1930–2010)*. Saint Petersburg: SPBGPMA, 2010. 56 p. (In Russ.)
7. Timchenko VN, Levanovich VV, editors. *Ostrye kishechnye infektsii v praktike pediatra i semeinogo vracha. Rukovodstvo dlya vrachei vsekh spetsial'nostei*. Saint Petersburg: Izd-vo N-L, 2011. 544 p. (In Russ.)
8. Polunina AV, Shakmaeva MA, Ivanov DO, et al. State of the gastrointestinal tract in children with new coronavirus infection and cytokine status. Is there a relationship? *Children's medicine of the North-West*. 2022;10(4):69–74. (In Russ.)
9. Timchenko VN, Levanovich VV, editors. *Profilakticheskie privivki detyam: detskie vrachi i roditeli — "za"! Kto "protiv"?* Saint Petersburg: SpetsLit, 2013. 183 p. (In Russ.)
10. Timchenko VN. *Vklad Sankt-Peterburgskogo gosudarstvenno pediatricheskogo meditsinskogo universiteta v bor'bu s pandemiei COVID-19 (2020–2021): Aktovaya rech'*. Saint Petersburg: SPbGPMU, 2022. 84 p. (In Russ.)
11. Timchenko VN. *Vozdushno-kapel'nye infektsii v praktike pediatra i semeinogo vracha. Rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: EHLBI-SPb, 2007. 644 p. (In Russ.)
12. Timchenko VN. *Izmenenie funktsional'noi aktivnosti kory nadpochechnikov i polovykh zhelez pri ehpidemicheskom parotite u mal'chikov* [dissertation]. Leningrad, 1983. (In Russ.)
13. Timchenko VN. *Kliniko-patogeneticheskie aspekty vozdushno-kapel'nykh infektsii u detei (koklyusha, ehpidemicheskogo parotita, skarlatiny)* [dissertation]. Saint Petersburg, 1996. (In Russ.)
14. Timchenko VN. *Ehpidemicheskii parotit (ehvolyutsiya, prichina besplodnogo braka, sovremennaya terapiya, ehkstrennaya profilaktika)*. Saint Petersburg: EHLBI-SPb, 2006. 261 p. (In Russ.)
15. Timchenko VN, Babachenko IV, Drobachenko OA, Chernova TM. *Vse o detskikh privivkakh*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2003. 134 p. (In Russ.)
16. Timchenko VN, Babachenko IV, Tseneva GYa. *Ehvolyutsiya koklyushnoi infektsii u detei*. Saint Petersburg: EHLBI-SPb, 2005. 192 p. (In Russ.)
17. Timchenko VN, Levanovich VV, Abdukaeva NS, et al. *Parazitarnye invazii v praktike detskogo vracha*. Saint Petersburg: EHLBI-SPb, 2005. 288 p. (In Russ.)
18. Timchenko VN, Pavlova EB, Mikhailov IB, et al. *Diagnostika i lechenie detskikh infektsii. Spravochnik*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2020. 476 p. (In Russ.)
19. Timchenko VN, Subbotina MD, Kaplina TA, et al. Clinico-laboratory efficacy of the drug Viferon® in viral lesions of the gastroin-testinal tract in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):41–48. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED9341-48
20. Timchenko VN, Sukhovetskaya VF, Kaplina TA, et al. Etiotropic therapy for acute respiratory viral infections with stenosing laryngotracheitis. *Children infections*. 2018;17(2):29–33. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-29-33
21. Timchenko VN, Khmilevskaya SA. *Bolezni tsivilizatsii (kor', VEHB-mononukleoz) v praktike pediatra: rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017. 527 p. (In Russ.)
22. Kharit SM, Timchenko VN, Chernova TM, Bulina OV. Vaccination of children against coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(1):5–14. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1415-14
23. Levanovich VV, Timchenko VN, editors. *Ehvolyutsiya streptokokkovoi infektsii. Rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2015. 495 p. (In Russ.)
24. Timchenko VN, Zaslavskii DV, Khmilevskaya SA, et al. *Ehkzantemy u detei: fotoillyustrirovannyi spravochnik po diagnostike i lecheniyu*. Ed. by V.N. Timchenko. Saint Petersburg: SpetsLit, 2021. 255 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Иван Дмитриевич Ляхов, проректор по оперативному управлению, административной и воспитательной работе; e-mail: lyahov.id@gpmu.org

Татьяна Маратовна Чернова, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0003-4845-3757; eLibrary SPIN: 3146-3629; e-mail: t-chernova@mail.ru

Светлана Леонидовна Баннова, канд. мед наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: detinfection@mail.ru

Елена Борисовна Павлова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики; ORCID: 0000-0002-7596-1004; eLibrary SPIN: 8900-3143; e-mail: infarm@bk.ru

Оксана Владимировна Булина, канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО; ORCID: 0000-0002-2997-7777; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: detinfection@mail.ru

Вера Федотовна Суховецкая, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0002-1566-7137; eLibrary SPIN: 3633-2952; e-mail: detinfection@mail.ru

***Елена Владимировна Баракина,** канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-2128-6883; eLibrary SPIN: 9313-2879; e-mail: elenabarakina@mail.ru

Анна Николаевна Назарова, ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0002-4678-4328; eLibrary SPIN: 3375-2127; e-mail: detinfection@mail.ru

Татьяна Анатольевна Каплина, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: detinfection@mail.ru

Мария Дмитриевна Субботина, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0001-8748-7146; eLibrary SPIN: 1458-6062; e-mail: detinfection@mail.ru

Наталья Валерьевна Павлова, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0002-0661-6477; eLibrary SPIN: 4174-0170; e-mail: detinfection@mail.ru

Анна Владимировна Федорова, ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича; ORCID: 0000-0003-2870-4344; eLibrary SPIN: 1198-4914; e-mail: detinfection@mail.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Postgraduate and Additional Professional Education; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Ivan D. Lyakhov, Pro-Rector for Operational Management, Administrative and Educational Work; e-mail: lyahov.id@gpmu.org

Tatyana M. Chernova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich; ORCID: 0000-0003-4845-3757; eLibrary SPIN: 3146-3629; e-mail: t-chernova@mail.ru

Svetlana L. Bannova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich; ORCID: 0000-0003-1351-1910; eLibrary SPIN: 9654-9386; e-mail: detinfection@mail.ru

Elena B. Pavlova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics; ORCID: 0000-0002-7596-1004; eLibrary SPIN: 8900-3143; e-mail: infarm@bk.ru

Oksana V. Bulina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Rehabilitation Postgraduate and Additional Professional Education; ORCID: 0000-0002-2997-7777; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: detinfection@mail.ru

Vera F. Sukhovetskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich; ORCID: 0000-0002-1566-7137; eLibrary SPIN: 3633-2952; e-mail: detinfection@mail.ru

***Elena V. Barakina,** MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-2128-6883; eLibrary SPIN: 9313-2879; e-mail: elenabarakina@mail.ru

Anna N. Nazarova, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich; ORCID: 0000-0002-4678-4328; eLibrary SPIN: 3375-2127; e-mail: detinfection@mail.ru

Tatyana A. Kaplina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich; ORCID: 0000-0003-1659-2058; eLibrary SPIN: 1381-9580; e-mail: detinfection@mail.ru

Maria D. Subbotina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich; ORCID: 0000-0001-8748-7146; eLibrary SPIN: 1458-6062; e-mail: detinfection@mail.ru

Natalia V. Pavlova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich; ORCID: 0000-0002-0661-6477; eLibrary SPIN: 4174-0170; e-mail: detinfection@mail.ru

Anna V. Fedorova, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after Prof. M.G. Danilevich; ORCID: 0000-0003-2870-4344; eLibrary SPIN: 1198-4914; e-mail: detinfection@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144135-142
Персоналия

Феттях Халимович Кутушев — выдающийся ученный, хирург, основоположник хирургического лечения открытого артериального протока (к 100-летию со дня рождения)

Л.В. Щеглова [1, 2], Л.Ю. Артюх [1, 2], Н.Р. Карелина [1], М.Д.Л. Оппедизано [1], М.Р. Гафиатулин [1], К.А. Гафиатулина [1], М.О. Бусоргина [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена 100-летию со дня рождения Феттяха Халимовича Кутушева — выдающегося хирурга, новатора и организатора, главного хирурга Ленинграда (1964–1987), заведующего кафедрой общей хирургии Ленинградского педиатрического медицинского института. Феттях Халимович ветеран Великой Отечественной войны, участник боев под Ржевом. За время службы Ф.Х. Кутушев проявил себя мужественным бойцом, награжден орденами Отечественной войны I и II степени, а также орденом Красной Звезды. В 1944 г. после возвращения в Ленинград поступает в Ленинградский педиатрический медицинский институт, где после окончит клиническую ординатуру по детской хирургии. Далее следует аспирантура и работа на кафедре торакальной хирургии ВМА, защита кандидатской диссертации. Известным хирургом Ф.Х. Кутушев станет в 1959 г. благодаря операциям на открытом артериальном протоке, полученный им опыт лег в основу его докторской диссертации. Феттях Халимович был хирургом от Бога, ему были подвластны все виды хирургических вмешательств как в грудной, так и в брюшной полости. Имея колоссальный опыт, знания и организаторские способности Феттях Халимович сформировал крупнейшую хирургическую школу, неоднократно избирался на должность Председателя правления хирургического общества им. Н.И. Пирогова. Под руководством Феттяха Халимовича Кутушева было выполнено 27 кандидатских и 8 докторских диссертаций. Кроме того, он выступал в качестве официального оппонента более чем на 450 защитах. Профессором Ф.Х. Кутушевым было издано 12 монографий и порядка 200 трудов. За свою научную деятельность он удостоен премии Совета Министров СССР, звания «Заслуженный деятель науки РФ» и почетного члена ученого совета Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

Ключевые слова: Феттях Халимович Кутушев; выдающийся деятель; кардиохирургия; общая хирургия; открытый артериальный проток.

Как цитировать:
Щеглова Л.В., Артюх Л.Ю., Карелина Н.Р., Оппедизано М.Д.Л., Гафиатулин М.Р., Гафиатулина К.А., Бусоргина М.О. Феттях Халимович Кутушев — выдающийся ученный, хирург, основоположник хирургического лечения открытого артериального протока (к 100-летию со дня рождения) // Педиатр. 2023. Т. 14. № 4. С. 135–142. DOI: https://doi.org/10.17816/PED144135-142

Рукопись получена: 14.06.2023 **Рукопись одобрена:** 21.07.2023 **Опубликована:** 31.08.2023

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144135-142
Personal

Fettyakh Halimovich Kutushev — outstanding scientist, surgeon, founder of surgical treatment of the patent ductus arteriosus (towards 100th Anniversary)

Larisa V. Shcheglova [1, 2], Linard Yu. Artyukh [1, 2], Nataliya R. Karelina [1], Mikhail G.L. Oppedizano [1], Marat R. Gafiatullin [1], Ksenia A. Gafiatulina [1], Maria O. Busorgina [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article is devoted to the 100th anniversary of the birth of Fettyakh Halimovich Kutushev, an outstanding surgeon, innovator and organizer, chief surgeon of Leningrad (1964–1987), head of the Department of General Surgery of the Leningrad Pediatric Medical Institute. Fettyakh Halimovich is a veteran of the Great Patriotic War, a participant in the battles near Rzhev. During his service, F.H. Kutushev proved himself a courageous fighter, was awarded the Orders of the Patriotic War I and II degrees, as well as the Order of the Red Star. In 1944, after returning to Leningrad, he entered the Leningrad Pediatric Medical Institute, where he would finish his clinical residency in pediatric surgery. This is followed by postgraduate studies and work at the Department of Thoracic Surgery of the VMA, the defense of a PhD thesis. F.H. Kutushev became a famous surgeon in 1959 thanks to operations on the open arterial duct, the experience he gained formed the basis of his doctoral dissertation. Fettyakh Halimovich was a surgeon from God, he was subject to all types of surgical interventions, both in the thoracic and abdominal cavities. Having enormous experience, knowledge and organizational skills, Fettyakh Halimovich formed the largest surgical school, was repeatedly elected to the post of Chairman of the Board of the N.I. Pirogov Surgical Society. Under the leadership of Fettyakh Halimovich Kutushev, 27 candidate's and 8 doctoral dissertations were completed. In addition, he acted as an official opponent on more than 450 defenses. Professor F.H. Kutushev published 12 monographs and about 200 works. For his scientific activity, he was awarded the prize of the Council of Ministers of the USSR, the title of "Honored Scientist of the Russian Federation" and an Honorary member of the Academic Council of the St. Petersburg State Pediatric Medical Academy.

Keywords: Fettyakh Halimovich Kutushev; outstanding figures; cardiac surgery; general surgery; patent ductus arteriosus.

To cite this article:
Shcheglova LV, Artyukh LY, Oppedizano MGL, Gafiatullin MR, Karelina NR. Fettyakh Halimovich Kutushev — outstanding scientist, surgeon, founder of surgical treatment of the patent ductus arteriosus (towards 100th Anniversary). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(4):135–142. DOI: https://doi.org/10.17816/PED144135-142

Received: 14.06.2023 **Accepted:** 21.07.2023 **Published:** 31.08.2023

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2023

«Приблизиться к сердцу, дотронуться до него — долгое время это считалось актом кощунства, профанацией из-за сакрального значения, которое приобрел этот орган: он стал вместилищем души, самой сутью бытия.

И если сегодня наши вмешательства не имеют такой коннотации, в них, несмотря ни на что, сохраняется что-то фантастическое.»

Р. Претр «Там, где бьется сердце»

ДЕТСТВО

Феттях Халимович Кутушев родился 8 апреля 1923 г., в татарской деревне (ныне — урочище) Черный Студенец Краснослободского района Мордовской АССР в многодетной семье крестьян, которая, впрочем, относилась к числу безбедных (рис. 1). Младший из сыновей, Феттях, был окружен любовью, вниманием и заботой. Счастливое детство омрачилось «раскулачиванием» и переселением семьи на земли Казахстана. С переездом семьи быстро ушли из жизни два брата и сестра. Отсутствие жилья, продовольствия и других материальных благ требовало от него проявления стойкости. Испытания, выпавшие на плечи юного Феттяха, сделали из него свободолюбивого, уверенного лишь в собственных силах человека.

Спустя два года семья смогла переехать в Ленинград, поселившись на Петроградской стороне. Учась в школе, он помогал дедушке, который трудился дворником при Горном институте. Первым местом официальной работы тем не менее оказался банно-прачечный трест, куда его пристроил начальник службы спасения Ленинграда. Тот приметил мальчишку после героического случая: Феттях Халимович самоотверженно бросился в Неву и спас тонущего цыганенка. Кроме плавания, он увлекался шахматами (рис. 2) и изобразительным искусством (рис. 3), пронес эти увлечения через всю жизнь.

Несмотря на свои увлечения, Феттях Халимович за время учебы в школе прошел путь от плохо владеющего русским языком мальчика до лучшего ученика класса (рис. 4). После ее окончания, летом 1941 г., принимает решение о поступлении в военно-медицинское училище им. Н.А. Щорса [10].

ВЕЛИКАЯ ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ВОЙНА

В начале Великой Отечественной войны Ф.Х. Кутушев в составе слушателей военно-медицинского училища был эвакуирован на юго-запад Сибири, недалеко от Омска. Целью преподавательского состава была подготовка в кратчайшие сроки грамотных, боеспособных санинструкторов (рис. 5).

К лету 1942 г. для обороны столицы из выпускников училища начали формировать новые санитарные взводы. Командиром одного из таких взводов был назначен младший лейтенант Ф.Х. Кутушев.

К сожалению, спустя несколько месяцев после начала войны, в боях под Ржевом он получил тяжелое осколочное ранение тазобедренного сустава. Был доставлен в Москву и прооперирован хирургом из Болгарии Альбертом Теодоровичем Лукановым. В дальнейшем проходил длительное лечение и за год до окончания войны был демобилизован по состоянию здоровья (рис. 6). За время службы Феттях Халимович проявил себя мужественным бойцом, награжден орденами Отечественной войны I и II степени, а также орденом Красной Звезды. Благодарность хирургу, спасшему его жизнь, Феттях Халимович пронес через всю свою жизнь, но смог лично ее выразить только в 1975 г., когда доктор Луканов посетил Ленинград, где его бывший пациент занимал уже должность главного хирурга города.

ВОЗВРАЩЕНИЕ К БЕРЕГАМ НЕВЫ

В середине 1944 г. Кутушев приезжает в ставший родным для него Ленинград, однако возвращение становится печальным: дом семьи не удалось сохранить. Подобная новость вынудила его перебраться на улицу Академика Лебедева, где была предоставлена комната. Желание стать врачом, возникшее задолго до войны, не давало покоя. Узнавшая о столь благородном стремлении Феттяха Халимовича соседка посоветовала ему обратиться в Ленинградский педиатрический медицинский институт. Он записался на прием к ректору института Юлии Ароновне Менделевой, которая после беседы с ним приняла решение о его зачислении [4], он был вторым молодым человеком на курсе, остальные — девушки. Так начался профессиональный путь будущего врача, который с ранних курсов увлекся делом своей жизни — хирургией (рис. 7). Интерес к этой специальности в студенческие годы был столь ярко выражен, что к концу обучения молодому хирургу позволяли самостоятельно выполнять незначительные оперативные вмешательства, а после окончания института Ф.Х. Кутушев был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру детской хирургии по специальности «детская хирургия» (рис. 8).

По окончании клинической ординатуры Феттях Халимович подал документы для поступления в аспирантуру кафедры торакальной хирургии Военно-медицинской академии (ВМА) [6]. Успешно сданные вступительные испытания позволили ему в 1951 г. стать аспирантом

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144135-142



Рис. 1. Ф.Х. Кутушев (второй слева) со своей семьей, 1934 г.
Fig. 1. F.H. Kutushev (second from left) with his family, 1934



Рис. 2. Ф.Х. Кутушев (справа) в шахматном кружке, 1937 г.
Fig. 2. F.H. Kutushev (right) in the chess circle, 1937



Рис. 3. Ф.Х. Кутушев (второй ряд справа) в изокружке, 1937 г.
Fig. 3. F.H. Kutushev (second row on the right) in the drawing section, 1937



Рис. 4. Ф.Х. Кутушев (первый ряд в центре) с классом, 1940 г.
Fig. 4. F.H. Kutushev (first row in the center) with class, 1940



Рис. 5. Учащийся военно-медицинского училища Ф.Х. Кутушев, 1941 г.
Fig. 5. Student of the military medical school F.H. Kutushev, 1941


Свидетельство №277
(БЕССРОЧНОЕ)
(хранить наравне с военным билетом)
Об освобождении от воинской обязанности
Выдано настоящее свидетельство
Рудяевский Сорбоенко
(район, город и область)
военнообязанному 1923 года рождения
Кутушев Фяттях Халих.
(фамилия, имя, отчество)
Медицинек состава запас
третьей категории ВУС № 53
уроженцу Марловка МССР
(область, город)
Кр. Слободский р-н с. Сарлы
(район, село)
Студенец
в том, что он по освидетельствованию
16 октября 1943 года
комиссией при Рудяевском Сорки
(район, город, область)
зонной воен-врач Комиссии
(или воинской части)
признан негодным к несению воинской обязанности с исключением с учета по
гр. III ст. 11 "а" 53 расписания
болезней приказа НКО СССР 1941 г.
№ 336 я снят с воинского учета.
Подлежит переосвидетельствованию
Не подлежит
Нач. Райвоенкомата
Рудяевский горвоенкомат
12 февраля 1944 г.
Сорбоенко
Рудяевский горвоенкомат
Снят с воинского учета
Военный комиссар Рудяевского р-на
Военком Сорбоенко
Никитаев

Рис. 6. Свидетельство Ф.Х. Кутушева о демобилизации, 1944 г.
Fig. 6. F.H. Kutushev's certificate of demobilization, 1944

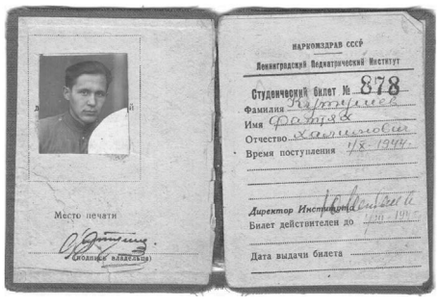

НАРКОМЗДРАВ СССР
Ленинградский Педиатрический Институт
Студенческий билет № 878
Фамилия Кутушев
Имя Фатых
Отчество Халилович
Время поступления 1/8 1944 г.
Директор Института
Билет действителен до 1/10 1945 г.
Дата выдачи билета
Место печати

Рис. 7. Студенческий билет Ф.Х. Кутушева, 1944 г.
Fig. 7. Student ID of Fettyakh H. Kutushev, 1944

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144135-142



Рис. 8. Клинический ординатор Ф.Х. Кутушев (третий ряд слева) на кафедре детской хирургии Ленинградского педиатрического медицинского института, 1950 г.
Fig. 8. Clinical resident F.H. Kutushev (third row from the left) at the Department of Pediatric Surgery of Leningrad Pediatric Medical Institute, 1950



Рис. 9. Аспирант Ф.Х. Кутушев на кафедре торакальной хирургии Военно-медицинской академии, 1951 г.
Fig. 9. Postgraduate student F.H. Kutushev at the Department of Thoracic Surgery of the Military Medical Academy, 1951

кафедры, которой руководил известный кардиохирург академик АМН СССР, д-р мед. наук, профессор П.А. Куприянов (рис. 9).

СТАНОВЛЕНИЕ ХИРУРГА

Феттях Халимович смог достаточно быстро завоевать авторитет среди коллег, вследствие чего был допущен к выполнению оперативных вмешательств на грудной клетке. Активное участие в работе клиники ВМА подтолкнуло аспиранта к проведению научных изысканий, главная цель которых — решить наиболее сложные проблемы торакальной хирургии того времени. «Масло в огонь» подливал П.А. Куприянов, к которому в блокадный Ленинград свозили крайне тяжелых пациентов с ранениями легких, многие из которых умерли после операций, что было связано с частыми гнойно-септическими осложнениями этих ранений. Именно Ф.Х. Кутушев оказался верным помощником своего учителя в разработке новых методов их хирургического лечения. Результатом двух лет упорного труда, которые прошли с момента его поступления в аспирантуру, стала защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по профилактике и лечению эмпиемы плевры после резекции легкого [8].

Феттях Халимович, несмотря на достигнутый успех, тем не менее грезил и другим направлением медицины — кардиохирургией. Свои первые шаги в ней он совершил в стенах анатомического театра, где хранились кадаверы. Доведя манипуляционные навыки до совершенства, он приступил к выполнению оперативных вмешательств на сердце. Именно в этой клинике зародилась целая плеяда будущих профессоров, имена которых известны не только в России, но и во всем мире: Ф.К. Баллюзек, В.И. Бураковский, С.А. Гаджиев, А.П. Колесов, В.Л. Толузаков, Б.С. Уваров и Ф.Х. Кутушев [2, 3, 7]. Каждый из них прославил отчизну своими открытиями и уникальными операциями (рис. 10). Например, профессор В.И. Бураковский 28 июня 1962 г. впервые в мире выполнил протезирование интранатально атрезированного пульмонального клапана [1]. Ф.Х. Кутушев стал известен благодаря операциям на открытом артериальном протоке (рис. 11). Полученный опыт лег в основу докторской диссертации, которая была успешно защищена в 1959 г. Спустя несколько месяцев ему было присуждено звание профессора. Научная работа Феттяха Халимовича произвела фурор в медицинской среде. По этой причине было



Рис. 10. Коллектив клиники торакальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: академик П.А. Куприянов (первый ряд в центре) Ф.Х. Кутушев (первый ряд слева), 1962 г.
Fig. 10. The staff of the Thoracic surgery clinic of the Kirov Military Medical Academy: Academician P.A. Kupriyanov (first row in the center) F.H. Kutushev (first row on the left), 1962

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144135-142



Рис. 11. Оператор Ф.Х. Кутушев (второй справа) и ассистент А.П. Колесов (второй слева) во время операции на открытом сердце, 1960 г.
Fig. 11. Operator F.H. Kutushev (second from right) and assistant A.P. Kolesov (second from left) during open heart surgery, 1960

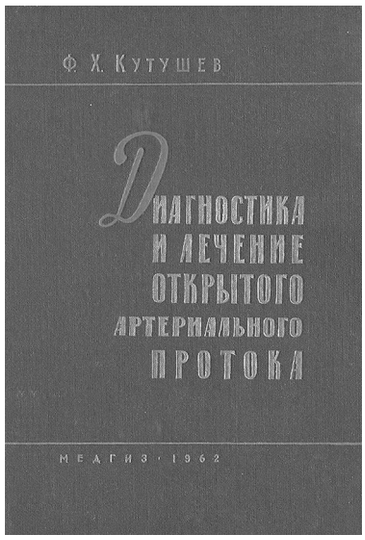


Рис. 12. Монография Ф.Х. Кутушева «Диагностика и лечение открытого артериального протока», 1962 г.
Fig. 12. Kutushev's monograph «Diagnosis and treatment of the patent ductus arteriosus», 1962

принято решение о публикации издательством «Медгиз» монографии «Диагностика и лечение открытого артериального протока», в которой были изложены эмбриогенез, анатомия и физиология упомянутого сосуда, а также особенности радикального лечения врожденного порока, сформулированные на базе изучения течения порока сердца у 250 прооперированных им пациентов (рис. 12). Это произошло за год до смерти его учителя Куприянова, под редакцией которого описанное пособие и вышло в свет.

После защиты докторской диссертации и смерти своего учителя летом 1963 г. Ф.Х. Кутушев был избран на должность заместителя клиники торакальной хирургии ВМА им. С.М. Кирова. Гражданское лицо на таком посту — исключительная редкость, отражающая результат колоссальной работы Феттяха Халимовича, конечной целью которой он видел спасение людей. Но спустя полгода после избрания на эту должность Ф.Х. Кутушев переходит на должность заведующего кафедрой общей хирургии Ленинградского педиатрического медицинского института, которая базировалась в больнице им. В.В. Куйбышева (ныне Городская Мариинская больница). Именно здесь развернулся весь его хирургический и организационный талант. Он начал развивать сначала кардиохирургию, оперируя врожденные и приобретенные пороки сердца, а затем его «коньком» стали операции при онкологических и туберкулезных поражениях легких.

В 60-х годах прошлого столетия Феттях Халимович был назначен главным хирургом Ленинграда и проработал в этой должности более 20 лет. Неоднократно избирался на должность председателя правления хирургического общества им. Н.И. Пирогова. В начале 90-х годов, когда значительно увеличился поток пострадавших с ножевыми и пулевыми ранениями, в стенах больницы организовано под его руководством отделение травмы груди и живота, которое функционировало до 2018 г. и сыграло большую роль в лечении данной категории пациентов.

Феттях Халимович активно включился не только в практическую, но и в преподавательскую деятельность. Так, под его руководством было выполнено 27 кандидатских и 8 докторских диссертаций. Кроме того, он выступал в качестве официального оппонента более чем на 450 защитах. Многие ученики впоследствии стали известными хирургами, среди них Г.О. Багатурия, Ю.А. Спесивцев, Л.Д. Бечвая, Ш.К. Уракчеев и др. [9]. Профессором Ф.Х. Кутушевым было издано 12 монографий и порядка 200 трудов. За свою научную деятельность он удостоен премии Совета Министров СССР, звания «Заслуженный деятель науки РФ» и звания почетного члена ученого совета СПбГПМА.

Феттях Халимович не прерывал связь с больницей и вузом (рис. 13) после ухода на пенсию, часто приезжал, был в курсе всех событий и изменений, происходящих в их стенах [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследие, которое оставил после себя Феттях Халимович Кутушев нельзя переоценить. Это и новаторства в хирургии, и организация хирургической помощи в мегаполисе, коим всегда был наш город, а также блестящие научные работы и созданная им школа хирургов, его учеников и последователей.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED144135-142

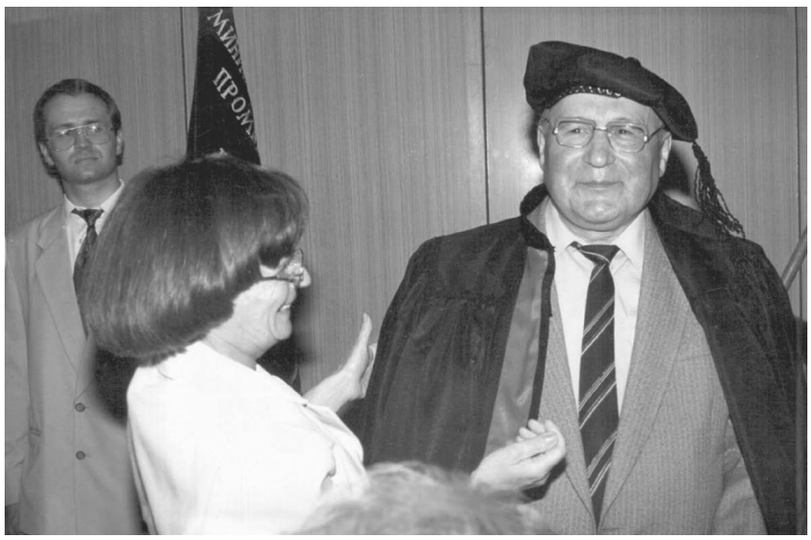


Рис. 13. Почетный член ученого совета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Ф.Х. Кутушев (справа), 1999 г.
Fig. 13. Honorary member of the Academic Council of the St. Petersburg State Pediatric Medical University F.H. Kutushev (right), 1999

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы благодарят за помощь в написании статьи и предоставлении личных материалов дочь Феттяха Халимовича профессора Галлию Феттяховну Кутушеву.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Личный вклад каждого автора: Л.В. Щеглова, Л.Ю. Артюх, Н.Р. Карелина, М.Д.Л. Оппедизано — разработка дизайна обзора, написание текста статьи, общее редактирование, литературный поиск; М.Р. Гафиатулин, К.А. Гафиатулина, М.О. Бусоргина — общее редактирование, литературный поиск.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments. The authors thank Professor Gallia Fettyakhovna Kutusheva, daughter of Fetyakh Halimovich, for her help in writing the article and providing personal materials.

Authors' 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. The contributions of each author: L.V. Shcheglova, L.Yu. Artyukh, N.R. Karelina, M.D.L. Oppedizano — review design development, article text writing, general editing, literary search; M.R. Gafiatulin, K.A. Gafiatulina, M.O. Busorgina — general editing, literary search.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аракелян В.С., Колесников Я.Г., Глянцев С.П. Владимир Иванович Бураковский как сосудистый хирург // The bulletin of Bakoulev Center cardiovascular diseases. 2013. Т. 14, № S6. С. 280.

2. Баиров Г.А. Срочная хирургия детей. Санкт-Петербург: ПитерПресс, 1997. 464 с.

3. Бисенков Л.Н., Шалаев С.А. Хирурги-профессора Военно-медицинской академии. Москва: Logos, 1968.

4. Иванов Д.О., Микиртичан Г.Л., Савина И.А. Объект 708: подвиг ленинградских педиатров / под ред. Д.О. Иванова. Москва: СПбГПМУ, 2021. 175 с.

5. Коллектив авторов. Профессор Феттях Халимович Кутушев (к 85-летию со дня рождения) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2008. Т. 167, № 3. С. 96–97.

6. Курыгин А.А., Немилова Т.К., Довганюк В.С. Профессор Гирей Алиевич Баиров (1922–1999) (к 100-летию со дня рождения) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2022. Т. 181, № 2. С. 7–10. DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-7-10

7. Майстренко Н.А. Академик АМН СССР Анатолий Пантелеймонович Колесов (1924–1987) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014. Т. 173, № 4. С. 9–11. DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-4-9-11

8. Поповский М.А. Путь к сердцу. Москва: Трудрезервиздательство, 1957. 192 с.

9. Романчишен А.Ф. Мой путь в хирургию начался в детстве... Автобиографические записки // Педиатр. 2019. Т. 10, № 2. С. 145–150. DOI: 10.17816/PED102145-150

10. Урманчеева А.Ф. Кутушев Феттях Халимович: очерки жизни. Санкт-Петербург: Арт-Экспресс, 2015. 85 с.

REFERENCES

1. Arakelyan VS, Kolesnikov YaG, Glyantsev SP. Vladimir Ivanovich Burakovskii kak sosudistyi khirurg. *The bulletin of Bakoulev Center cardiovascular diseases*. 2013;14(S6):280. (In Russ.)

2. Bairov GA. *Srochnaya khirurgiya detei*. Saint Petersburg: Piter-Press, 1997. 464 p. (In Russ.)

3. Bisenkov LN, Shalaev SA. *Khirurgi-professora Voenno-meditsinskoi akademii*. Moscow: Logos, 1968. (In Russ.)

4. Ivanov DO, Mikirtichan GL, Savina IA. *Objekt 708: podvig leningradskikh pediatrov*. Ed. by D.O. Ivanov. Moscow: SPBGPMU, 2021. 175 p. (In Russ.)

5. Kollektiv avtorov. Professor Fettyakh Khalimovich Kutushev (k 85-letiyu so dnya rozhdeniya). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2008;167(3):96–97. (In Russ.)

6. Kurygin AA, Nemilova TK, Dovganiuk VS. Professor Girey Alievich Bairov (1922–1999) (to the 100th anniversary of the birth). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(2):7–10. (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-2-7-10

7. Maistrenko NA. Akademik AMN SSSR Anatolii Panteleimonovich Kolesov (1924–1987). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2014;173(4):9–11. (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625-2014-173-4-9-11

8. Popovskii MA. *Put' k serdtsu*. Moscow: Trudrezervizdatel'stvo, 1957. 192 p. (In Russ.)

9. Romanchishen AF. My way to surgery began in childhood... Autobiographic essay. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):145–150. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED102145-150

10. Urmancheeva AF. *Kutushev Fettyakh Khalimovich: ocherki zhizni*. Saint Petersburg: Art-Ehkspress, 2015. 85 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Лариса Васильевна Щеглова,** д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины ФП и ДПО; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0002-1059-4610; eLibrary SPIN: 6983-3999; e-mail: shcheglovalar@mail.ru

Линард Юрьевич Артюх, ассистент, кафедра анатомии человека; ORCID: 0000-0001-6306-2661; eLibrary SPIN: 9489-1060; e-mail: l-artyukh@mail.ru

Наталья Рафаиловна Карелина, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека; ORCID: 0000-0001-9409-8819; eLibrary SPIN: 4940-1551; e-mail: karelina_nr@mail.ru

Михаил Джузеппе Луиджиевич Оппедизано, лаборант, кафедра анатомии человека; ORCID: 0000-0001-9304-4472; eLibrary SPIN: 9370-1958; e-mail: kafedraanatomii2019@gmail.com

Марат Риатович Гафиатулин, лаборант, кафедра анатомии человека; ORCID: 0000-0002-5224-1717; eLibrary SPIN: 5832-4224; e-mail: kafedraanatomii2019@gmail.com

Ксения Александровна Гафиатулина, ординатор кафедры семейной медицины ФП и ДПО; ORCID: 0000-0002-6527-3347; eLibrary SPIN: 4466-9583; e-mail: zgbv00@mail.ru

Мария Олеговна Бусоргина, студентка; ORCID: 0009-0007-3125-5822; eLibrary SPIN: 8543-1260; e-mail: mbusorgina@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Larisa V. Shcheglova,** MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Family Medicine of Postgraduate and Additional Professional Education; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-1059-4610; eLibrary SPIN: 6983-3999; e-mail: shcheglovalar@mail.ru

Linard Yu. Artyukh, Associate Professor, Department of Human Anatomy; ORCID: 0000-0001-6306-2661; eLibrary SPIN: 9489-1060; e-mail: l-artyukh@mail.ru

Natalia R. Karelina, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Human Anatomy; ORCID: 0000-0001-9409-8819; eLibrary SPIN: 4940-1551; e-mail: karelina_nr@mail.ru

Mikhail Giuseppe L. Oppedizano, Laboratory assistant, Department of Human Anatomy; ORCID: 0000-0001-9304-4472; eLibrary SPIN: 9370-1958; e-mail: kafedraanatomii2019@gmail.com

Marat R. Gafiatullin, Laboratory assistant, Department of Human Anatomy; ORCID: 0000-0002-5224-1717; eLibrary SPIN: 5832-4224; e-mail: kafedraanatomii2019@gmail.com

Ksenia A. Gafiatulina, Resident, Department of Family Medicine of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education; ORCID: 0000-0002-6527-3347; eLibrary SPIN: 4466-9583; e-mail: zgbv00@mail.ru

Maria O. Busorgina, Student; ORCID: 0009-0007-3125-5822; eLibrary SPIN: 8543-1260; e-mail: mbusorgina@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author