2023
16+
ТОМ 14 Volume
Выпуск 3 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. 18,25.
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 № 3-7659-lv.
Подписано в печать 30.06.2023
Выход в свет 10.07.2023

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).

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.О. Иванов, Л.В. Дитковская, О.И. Марьина, М.Е. Туркунова, Е.Н. Суспицын, О.С. Янковская
Молекулярно-генетическая диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма: описание результатов наблюдения за пациентами с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11* 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Д.О. Иванов
Роль инфекционного фактора в генезе перинатальных потерь у беременных, родивших в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2009–2018 гг. 19

А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, В.А. Кашуро, В.П. Ганапольский, Е.Б. Каткова
Экспрессия генов *TSPO* и *HIF-1α* как предикторов резистентности организма к гипертермии 31

А.В. Федорова, Т.В. Брус, А.Г. Васильев, В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова, Н.С. Тагиров, А.В. Васильева
Влияние Эпштейна – Барр-ассоциированной инфекции на гипофизарно-тиреоидную систему у детей в различные периоды заболевания 43

Л.А. Иванова, Д.О. Иванов, В.Ф. Беженарь, О.Л. Красногорская
Асфиксия новорожденного: особенности течения беременности и родов и строения плаценты 51

А.М. Левчин, И.Б. Ершова, А.Г. Роговцова
Влияние интеграционно-реабилитационной программы на особенности формирования вегетативного баланса младших школьников, пострадавших от военных действий 61

Д.В. Заславский, А.В. Таганов, Е.С. Большакова, Е.С. Манылова, Д.В. Козлова
Проспективное наблюдательное исследование влияния препарата дупилумаб на массу тела детей, больных атопическим дерматитом 69

Р.А. Сущенко, А.С. Панченко
Этиологические факторы и патофизиологические механизмы репаративного процесса при различных вариантах кефалогематом и способах их лечения 77

Е.Г. Батоцыренова, М.В. Мельникова, А.В. Бельская, Д.О. Иванов, В.А. Кашуро, Е.Н. Красникова, А.В. Шарабанов
Влияние пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя на когнитивные функции крыс при изменении светового режима 87

◆ EDITORIAL

D.O. Ivanov, L.V. Ditkovskaya, O.I. Maryina, M.E. Turkunova, E.N. Suspitsin, O.S. Yankovskaya
Molecular genetic diagnosis and treatment of congenital hyperinsulinism: results of observation of patients with variants in the genes *ABCC8* and *KCNJ11* 5

◆ ORIGINAL STUDIES

V.F. Bezhenar, L.A. Ivanova, D.O. Ivanov
The role of the infectious factor in the genesis of perinatal losses in pregnant women who have birth in maternity hospitals in St. Petersburg and Leningrad Region in 2009–2018 19

A.E. Kim, E.B. Shustov, V.A. Kashuro, V.P. Ganapolsky, E.B. Katkova
Expression of *TSPO* and *HIF-1α* genes as predictors of the organism's resistance to hyperthermia..... 31

A.V. Fedorova, T.V. Brus, A.G. Vasiliev, V.N. Timchenko, S.L. Bannova, N.S. Tagirov, A.V. Vasilieva
The influence of Epstein–Barr-associated infection upon pituitary-thyroid system in children at different periods of the disease 43

L.A. Ivanova, D.O. Ivanov, V.F. Bezhenar, O.L. Krasnogorskaya
Newborn asphyxia: features of the course of pregnancy and delivery and the structure of the placenta 51

A.M. Levchin, I.B. Ershova, A.G. Rogovtsova
The influence of the integration and rehabilitation program on the peculiarities of the formation f the vegetative balance of younger schoolchildren affected by military operations 61

D.V. Zaslavsky, A.V. Taganov, E.S. Bolshakova, E.S. Manylova, D.V. Kozlova
Prospective observation study of the effect of dupilumab on the body weight of children with atopic dermatitis 69

R.A. Sushchenko, A.S. Panchenko
Etiological factors and pathophysiological mechanisms of the reparative process in various types of cephalohematoms and methods of their treatment 77

E.G. Batotsyrenova, M.V. Melnikova, A.V. Belskaya, D.O. Ivanov, V.A. Kashuro, E.N. Krasnikova, A.V. Sharabanov
Effect of reindeer pituitary peptide extract on cognitive functions in rats with changes light regime 87

◆ ОБЗОРЫ

Л.О. Клименко, М.Е. Мельников, С.А. Кулева, Г.В. Кондратьев
Молекулярно-генетические черты и факторы риска развития нейробластомы 97

О.Н. Титова, В.Д. Куликов, О.А. Суховская
Поражения легких при вейпинге (обзор) 111

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О.К. Горкина, П.В. Павлов, М.Л. Захарова, Н.В. Никитина
Клиническое наблюдение генетически подтвержденного синдрома Кабуки 1-го типа, с неустановленным типом наследования, у ребенка 7 лет 121

Н.С. Тян, Е.Д. Орлова, И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова
Инфекционные маски системных заболеваний соединительной ткани (клинические случаи) 129

С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова, П.А. Чижков, А.А. Зуйкова, А.С. Кургузова, Е.Ю. Есина, И.С. Добрынина, Д.А. Мартыненко, К.Д. Самков
Особенности кишечной микробиоты при хроническом пиелонефрите у пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера 139

◆ REVIEWS

L.O. Klimenko, M.E. Melnikov, S.A. Kulyova, G.V. Kondratiev
Molecular genetic traits and risk factors for neuroblastoma 97

O.N. Titova, V.D. Kulikov, O.A. Sukhovskaya
Vaping lung damage (review) 111

◆ CLINICAL OBSERVATION

O.K. Gorkina, P.V. Pavlov, M.L. Zakharova, N.V. Nikitina
Clinical observation of genetically confirmed Kabuki syndrome type 1, with an undetermined type of inheritance, in a 7-year-old child 121

N.S. Tian, E.D. Orlova, I.V. Babachenko, E.V. Sharipova
Infectious “masks” of connective tissue diseases (clinical cases) 129

S.N. Lagutina, O.S. Skuratova, P.A. Chizhkov, A.A. Zuikova, A.S. Kurguzova, E.Yu. Esina, I.S. Dobrynina, D.A. Martynenko, K.D. Samkov
Features of intestinal microbiota in chronic pyelonephritis in a patient with Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome 139

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1435-17
Научная статья

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА: ОПИСАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ВАРИАНТАМИ В ГЕНАХ *ABCC8* И *KCNJ11*

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

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

Для цитирования: Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Марьина О.И., Туркунова М.Е., Суспицын Е.Н., Янковская О.С. 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: https://doi.org/10.17816/PED1435-17

АННОТАЦИЯ

Врожденный гиперинсулинизм относится к редким орфанным заболеваниям, представляющим большую угрозу в отношении выживаемости пациентов и высокого риска развития тяжелых неврологических осложнений. Нами обобщены данные, полученные при наблюдении за 10 пациентами с врожденным гиперинсулинизмом, обусловленным дефектами в генах *ABCC8* и *KCNJ11*, накоплен уникальный опыт диагностики и лечения пациентов с орфанными заболеваниями, в том числе с врожденным гиперинсулинизмом, позволяющий усовершенствовать алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения, прогнозировать течение заболевания. В статье представлены результаты клинического, гормонального и молекулярно-генетического обследования и лечения 10 пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, обусловленным мутациями генов АТФ-зависимых калиевых каналов (*KCNJ11*, *ABCC8*), наблюдавшихся в Клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета за период с 2010 г. по настоящее время. У всех пациентов заболевание манифестировало с 1-го по 3-й день жизни, медиана возраста диагностики врожденного гиперинсулинизма в исследуемой группе составила 1 мес. (min 14 дней; max 3 г. 9 мес.). У 8 из 10 пациентов отмечалось тяжелое течение гипогликемического синдрома в дебюте заболевания. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлено 8 различных мутаций: в генах *KCNJ11* (2/8) и *ABCC8* (6/8). Одинаковые варианты обнаружены у двух пар родственных пациентов. У детей с мутациями в гене *ABCC8* ($n = 8$) выявлено два варианта с неизвестным клиническим значением, ранее не описанных в аллельных базах и научной литературе. У пациентов с врожденным гиперинсулинизмом наблюдалась высокая вариабельность клинических проявлений и лабораторных показателей, обусловленная гетерогенностью гистологических форм врожденного гиперинсулинизма и полиморфностью молекулярно-генетических вариантов. Дальнейшее изучение особенностей пациентов с врожденным гиперинсулинизмом, проведение молекулярно-генетического анализа с внесением новых вариантов в таргетную панель генов позволит усовершенствовать алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм; персистирующая гипогликемия; мутация; гены *ABCC8* и *KCNJ11*; АТФ-зависимые К-каналы.

Поступила: 11.04.2023 **Одобрена:** 23.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1435-17
Research Article

MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CONGENITAL HYPERINSULINISM: RESULTS OF OBSERVATION OF PATIENTS WITH VARIANTS IN THE GENES *ABCC8* AND *KCNJ11*

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

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

[2] Children's City Outpatient Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Maryina OI, Turkunova ME, Suspitsin EN, Yankovskaya OS. 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. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1435-17

ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism is a rare hereditary disease characterized by inadequate hypersecretion of insulin by pancreatic β-cells, clinically manifested by persistent hypoglycemia, which poses a great threat to patient survival and a high risk of developing severe neurological complications.

The article presents the results of clinical, hormonal and molecular genetic examination and treatment of 10 patients with congenital hyperinsulinism caused by mutations in the genes of ATP-dependent potassium channels (*KCNJ11*, *ABCC8*), hospitalized in Saint Petersburg State Pediatric Medical University clinic in 2010–2023. In all the studied patients, the disease manifested from the 1st to the 3rd day of life, and the median age of diagnosis of congenital hyperinsulinism in the study group was 1 month (min 14 days; max 3 years 9 months). In 8 out of 10 patients, a severe course of hypoglycemic syndrome was noted at the onset of the disease. According to the molecular genetic investigation results, 8 different mutations were identified: in the *KCNJ11* (2/8) and *ABCC8* (6/8) genes. Identical variants were found in two pairs of related patients. In children with mutations in the *ABCC8* gene (n = 8), 2 variants with unknown clinical significance were identified, which were not previously described in allelic databases and scientific literature. According to the analysis of anamnestic and clinical and laboratory data, 80.0% of children, including patients with new, previously not described in the scientific literature, variants in the *ABCC8* gene have a severe progressive course of congenital hyperinsulinism, requiring the appointment of insulinostatic therapy.

Keywords: congenital hyperinsulinism; persistent hypoglycemia; ABCC8 and KCNJ11 genes; ATP-dependent potassium channels.

Received: 11.04.2023 **Revised:** 23.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) становится наиболее частой причиной персистирующих гипогликемий у детей первого года жизни и представляет большую угрозу в отношении выживаемости пациентов и высокого риска развития тяжелых неврологических осложнений [1, 2, 3, 5, 10]. Его частота составляет примерно 1 : 30 000–50 000, достигая 1 : 2500 в странах, где распространены близкородственные браки [11, 13]. В России по данным за 2015–2017 гг. первичная заболеваемость ВГИ составила 1 : 50 638 живых новорожденных [7].

Благодаря развитию молекулярно-генетического анализа и активному внедрению новых методов диагностики в практическую медицину появилась возможность определения генетической основы заболевания и ранней верификации диагноза. В настоящее время в литературе описан ряд генов, мутации в которых приводят к развитию различных форм ВГИ как изолированных, так и синдромальных (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK1*, *KCNQ1*, *CACNA1D*, *FOXA2*, *EIF2S3*, *PGM1*, *PMM2* и др.) [4, 14, 16, 18, 25]. В большинстве случаев (40–60 %) заболевание связано с мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих белки АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток поджелудочной железы [5]. Дефекты в генах *ABCC8* и *KCNJ11* приводят к уменьшению экспрессии АТФ-зависимых K-каналов на мембране, снижению их рецепторной чувствительности и закрытию данных каналов, что создает условия, при которых независимо от уровня гликемии мембрана β-клетки находится в деполяризованном состоянии, что приводит к избыточному поступлению Ca^{2+} в клетку и гиперсекреции инсулина. Описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации данных генов [7]. Как правило, заболевание манифестирует в первые дни жизни, однако возможен и более поздний дебют [5]. Клиническая картина гипогликемического синдрома при ВГИ очень вариабельна [5]. Иногда заболевание может протекать бессимптомно с легкими гипогликемиями, хорошо поддаваться консервативной терапии диазоксидом и/или аналогами соматостатина [7, 11, 21]. Однако в подавляющем большинстве случаев при ВГИ отмечается тяжелое течение гипогликемического синдрома, зачастую требующее срочного оперативного лечения [9]. Для ВГИ характерно отсутствие подавления секреции инсулина в ответ на снижение уровня глюкозы, гипокетотический характер гипогликемии и высокая степень ее утилизации [более 8 мг/(кг·мин)] при условии исключения других причин развития гипогликемии (гликогенозы, дефекты β-окисления жирных кислот, аминоациопатии, дефицит контринсулярных гормонов и пр.) [6, 11]. Морфологически выделяют две формы ВГИ — очаговую (фокальную) и диффузную, при этом атипичная (сочетание диффузной и фокальной форм) встречается редко [6, 11]. Фокальная форма характеризуется поражением отдельного участка ткани поджелудочной железы (40–50 % случаев). Формирование фокуса происходит при наследовании отцовской мутации в генах *KCNJ11* и *ABCC8* при соматической потере гомозиготности [5, 21]. Пораженный участок хорошо визуализируется с помощью позитронно-эмиссионной томографии с 18-F-Дофа (ПЭТ с 18-F-Дофа) [8]. При диффузной форме происходят изменения всего островкового аппарата поджелудочной железы (50–60 % всех случаев ВГИ). Диффузная форма наследуется по аутосомно-рецессивному, реже по аутосомно-доминантному типу [5]. Выявление генетических причин ВГИ позволяет верифицировать диагноз и улучшает понимание патофизиологических особенностей, однако его лечение все равно остается сложным и требует обобщения клинических, биохимических, гормональных данных, результатов молекулярно-генетического исследования (МГИ) и проведения ПЭТ с 18-F-Дофа для выбора соответствующей консервативной терапии или хирургического лечения. Случаи ВГИ, обусловленные мутациями в генах *KCNJ11* и *ABCC8*, чаще имеют тяжелое течение и плохо поддаются медикаментозной терапии [5, 18].

Представляем анамнестические, клинико-лабораторные и молекулярно-генетические особенности 10 пациентов с ВГИ, наблюдавшихся в Клинике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПБГПМУ МЗ РФ) за период с 2010 г. по настоящее время, из них 4 мальчика и 6 девочек. Период наблюдения составил от 10 мес. до 13 лет. У всех исследуемых заболевание манифестировало в течение первых дней жизни (1–3 дня). Медиана возраста пациентов на момент проведения МГИ составила 5,5 мес. (min 2 мес.; max 3 г. 9 мес.). Кроме того, в исследовании приняли участие 4 сибса и 9 родителей.

Всем детям проведено комплексное обследование, включающее анализ анамнестических данных (возраст манифестации и спектр симптомов заболевания, антропометрию при рождении, при этом оценку нутритивного статуса недоношенных новорожденных производили с использованием гендерных номограмм Фентона, наследственный анамнез);

биохимический и гормональный анализ крови (инсулин, С-пептид, кортизол, ТТГ, Т4св, ИФР1); мониторинг гликемии системами суточного мониторирования и портативными глюкометрами; ПЭТ с 18-F-Дофа было выполнена 5 пациентам. Диагноз ВГИ устанавливали по следующим критериям: в момент гипогликемии (глюкоза крови <2,8 ммоль/л) — уровень инсулина в плазме в одной из проб >2,0 Ед/л, наличие повышенного или нормального уровня С-пептида, отсутствие кетонурии и признаков опухоли поджелудочной железы по данным УЗИ и/или МСКТ брюшной полости. Дополнительным критерием диагностики ВГИ была высокая потребность в глюкозе — >8 мг/(кг·сут) — для поддержания нормогликемии (>3,5 ммоль/л). Консервативную терапию (диазоксид, аналог соматостатина) подбирали поэтапно с учетом возраста пациентов и оценки ее эффективности. Детям с фармакорезистентными формами проведено оперативное лечение — частичная резекция поджелудочной железы.

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено в медико-генетической лаборатории ФГБОУ ВО СПБГПМУ МЗ РФ, в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» и в лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней человека ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» в рамках программы «Альфа-эндо».

Двум пациентам молекулярно-генетическое исследование проводили методом прямого секвенирования по Сэнгеру отдельных генов (*ABCC8*, *KCNJ11*), остальным — массовым параллельным секвенированием на наличие вариантов в таргетной панели генов-кандидатов ВГИ [*KCNJ11*, *ABCC8*, *GLUD1*, *HADH (SCHAD)*, *GCK*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *UCP2*, *INSR*, *AKT2*, *GCG*, *GCGR*, *PPARG*, *PTF1A*]. Кроме того, МГИ выполнили 4 сибсам и 9 родителям, с целью подтверждения или опровержения патогенности выявленного варианта [*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *HADH* (*SCHAD*), *GCK*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *CP2*, *HK1*, *KCNQ1*, *CACNA1D*, *FOXA2*, *EIF2S3*, *PGM1* и *PMM2*].

Приготовление библиотек экзомной ДНК осуществляли с помощью набора TruSeq Exome Library Prep Kit (Illumina, Inc., США) или его аналогов. Концентрацию библиотек определяли флуориметрически. Готовые библиотеки секвенировали на системе высокопроизводительного секвенирования Illumina HiSeq 2500 в режиме парноконцевого секвенирования 2×100 [набор TruSeq SBS Kit v3 — HS (200-cycles)], или 2×125 [набор HiSeq® SBS Kit v4 (250 cycles)], то есть по 100 или 125 нуклеотидов с каждого конца фрагмента. После демультиплексирования и перевода результатов секвенирования в формат fastq в программе bcl2fastq получали отдельные группы файлов в формате fastq для каждого образца. Эти файлы передавали для дальнейшего биоинформатического анализа. Биоинформационную обработку данных проводили с использованием программного обеспечения: bwa v.0.7.12-r1044 aligner, Picard tools v.2.0.1, and Genome Analysis ToolKit (GATK) v.3.5. Для ранжирования вариантов была использована метрика, учитывающая следующие данные: а) тип замены (синонимичная, несинонимичная, нонсенс и др.); б) эффект данной замены (с помощью программ предсказания патогенности PROVEAN, SIFT и Polyphen2); в) частота встречаемости данной замены в базах «1000 геномов», ExAC (Exome Aggregation Consortium), ESP6500; г) частота встречаемости данной замены в исследуемой когорте.

Оценку патогенности вариантов производили согласно международным рекомендациям, используя базу данных генетических вариантов ClinVar, на основании которых были выделены патогенные, вероятно патогенные и изменения неизвестного клинического значения. Верификация результатов WES образцов ДНК пробандов и последующий анализ ДНК семей была выполнена с использованием прямого секвенирования ПЦР-продуктов. Для проверки каждого случая были разработаны специальные праймеры.

ПЦР-продукты были очищены с использованием 5 моль NH_4Ac и 96 % этанолом, а в последующем — 70 %, высушены при 60 °С и растворены в 10 мл дистиллированной воды. После очищения ПЦР-продукты были подготовлены с использованием набора реагентов для секвенирования ABI PRISM BigDyeTerminator 3.1 kit reagent (Applied Biosystems, США). Следующим этапом проведено секвенирование по Сэнгеру с использованием GA3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Продукты сиквенса проанализированы с использованием Sequence Scanner software (Applied Biosystems, США). В качестве референсных последовательностей кДНК *KCNJ11* и *ABCC8* использовали ссылки Gen-bank под номерами NM_000525 и NM_000352 соответственно [27]. Статистическая обработка данных исследования выполнена в программе StatTech v.2.8.2. Результаты представлены в виде средних значений, *Me* [Q_1; Q_3], где *Me* — медиана, а Q_1 и Q_3 — нижняя и верхняя квартили, минимальные и максимальные значения (min–max).

АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

В группе исследуемых нами пациентов отмечалось раннее начало заболевания. У всех детей заболевание манифестировало с 1-го по 3-й день жизни, а медиана возраста диагностики ВГИ составила 1 мес. (min 14 дней; max 3 г. 9 мес.). У 8 из 10 пациентов отмечалось тяжелое течение гипогликемического синдрома в дебюте заболевания. По данным литературы, возраст манифестации гипогликемического синдрома при ВГИ также в большинстве случаев приходится на первую неделю жизни, а возраст постановки диагноза в среднем составляет 1 мес. [7].

При анализе анамнестических данных выявлено, что все пациенты имели отягощенный перинатальный анамнез. Среди факторов неблагоприятного течения беременности у их матерей встречалась анемия (5 случаев), обострение хронического пиелонефрита (4 случая), многоводие (2 случая), угроза прерывания (2 случая), преэклампсия (1 случай), аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом (1 случай). Гестационный сахарный диабет был диагностирован у матери двух родственных пациентов с гетерозиготными миссенс-мутациями в гене *ABCC8*. У двух женщин беременность протекала на фоне миомы матки, у одной выявлено полное удвоение матки, что во всех случаях привело к преждевременному родоразрешению с помощью кесарева сечения. Еще у двух женщин пришлось прибегнуть к оперативным родам в связи со слабостью родовой деятельности и несостоятельностью рубца на матке. Недоношенными родились трое из десяти детей на сроке 26, 29 и 34 нед. гестации соответственно. «Крупную» массу тела при рождении имели двое доношенных новорожденных (более 4000 г), «гигантскую» (более 5000 г) — один мальчик, еще одна недоношенная девочка имела избыточную массу тела (более 97-го перцентиля) по данным гендерных номограмм Фентона; у остальных детей масса при рождении соответствовала гестационному возрасту. По мнению большинства авторов, недоношенность, обусловливающая незрелость ферментных систем, участвующих в глюконеогенезе и гликогенолизе, недостаток эндогенного субстрата глюкозы — гликогена, асфиксия, полицитемия, особенности течения беременности и связанные с ними изменения метаболизма у матери (гестационный сахарный диабет, преэклампсия, анемия) могут послужить причинами развития транзиторных гипогликемий у новорожденных, что затрудняет раннюю диагностику ВГИ [7].

Анализ генеалогических данных пациентов с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11* показал, что 7 из них имели отягощенную наследственность, причем у 5 были родственники 1-й степени родства, страдающие персистирующими гипогликемиями, и еще в 2 случаях ВГИ диагностирован у родственников как 1-й, так и 2-й степени родства. В подавляющем большинстве случаев ВГИ наследуется аутосомно-рецессивно и носит спорадический характер, кроме того, встречаются мутации *de novo* [17]. Случаи ВГИ с доминантным типом наследования наблюдаются реже и описаны другими исследователями в основном в виде отдельных клинических наблюдений [18, 26]. Генеалогические данные пациентов с ВГИ представлены в табл. 1.

В соответствии с международными рекомендациями, золотым стандартом диагностики ВГИ является определение уровня инсулина и С-пептида на фоне лабораторной гипогликемии с целью оценки наличия или отсутствия его подавления [12].

В нашем исследовании средний уровень инсулина у пациентов в дебюте заболевания в момент гипогликемии составил 17,7 мкМЕ/мл (2,0–56,6). У 8 детей уровень инсулина имел диагностическое значение, у двоих с мягким фенотипом течения ВГИ — пограничное (2,0 мкМЕ/мл). Средний уровень С-пептида 4,7 нг/мл (0,7–13,48). Уровень кортизола менее 500 нмоль/л у всех исследуемых, причем у четырех отмечалось значительное снижение этого показателя, что затрудняло диагностику и потребовало дополнительного обследования, в том числе с целью исключения надпочечниковой недостаточности.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и наблюдению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом [6], инсулин в крови может иметь определяемые значения на фоне гипогликемии (>2 мкЕд/мл), не обязательно должен быть высоким и может не выходить за пределы референсных значений; С-пептид базально и в момент гипогликемии может быть нормальным или высоким, а уровень кортизола в момент гипогликемии может быть менее 500 нмоль/л, что не свидетельствует о наличии у ребенка надпочечниковой недостаточности.

По мнению большинства авторов, отсутствие гиперэргического адреналового ответа на гипогликемию у детей с ВГИ является характерным и отражает недостаточность секреции адренокортикотропного гормона и кортизола на фоне стремительно развивающейся гипогликемии у новорожденных, а также истощение контринсулярной активности гипофиза в условиях хронической гипогликемии [20].

Таблица 1 / Table 1

Генеалогические данные пациентов с врожденным гиперинсулинизмом
Genealogical data of patients with congenital hyperinsulinism

№ пациента / Patient No.	Ген / Gene	Вариант в гене / Variant in a gene	Отягощенная наследственность у родственников 1-й линии / Family history in first-degree relatives	Отягощенная наследственность у родственников 2-й линии / Family history in second-degree relatives	Тип наследования / Inheritance type
1	*ABCC8*	c.4432G>A (p.Gly1478Arg)	Мать, брат / Mother, brother	Бабушка по линии матери / Maternal grandmother	Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant
2		c.4432G>A (p.Gly1478Arg)	Мать, сестра / Mother, sister	Бабушка по линии матери / Maternal grandmother	Аутосомно-доминантный / Autosomal dominant
3		c.259T>C (p.Cys87Arg)	Сестра / Sister	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
4		c.2696T>C (p.Ile899Thr)	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
5		c.3754-2A>G	Сестра / Sister	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
6		c.3754-2A>G	Сестра / Sister	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
7		*c.2866* del. (p.S956Lfs*86)	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
8		c.1332G>T (p.Q444H)	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
9	*KCNJ11*	c.356G>A (p.R119H)	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive
10	*KCNJ11* + *HNF1A*	c.406G>T (p.Arg136Cys) + c.257T>A	–	–	Аутосомно-рецессивный / Autosomal recessive

ПЭТ с 18-F-Дофа было выполнено 5 пациентам с тяжелым течением ВГИ, у двоих диагностирована фокальная, а у троих диффузная форма заболевания. Основные клинические и лабораторные показатели пациентов с ВГИ представлены в табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

Основные клинические и лабораторные показатели пациентов с врожденным гиперинсулинизмом
Main clinical and laboratory parameters of patients with congenital hyperinsulinism

№ пациента / Patient No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Пол / Sex	ж	м	ж	м	ж	ж	м	ж	ж	м
Ген / Gene	*ABCC8*								*KCNJ11*	*KCNJ11 + HNF1A*
Вариант в гене / Variant in a gene	c.4432G>A (p.Gly1478Arg)	c.4432G>A (p.Gly1478Arg)	c.259T>C (p.Cys87Arg)	c.2696T>C (p.Ile899Thr)	c.3754–2A>G	c.3754–2A>G	c.2866 del. (p.S956Lfs*86)	c.1332G>T (p.Q444H)	c.356G>A (p.R119H)	c.406G>T (p.Arg136Cys) + c.257T>A
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, weeks	40	40	41/2	34	39	39	39	40	29	26
Масса при рождении, г / Weight at birth, g	4660	5020	4000	2550	3920	3290	3430	3430	2100	–
Длина при рождении, см / Length at birth, cm	55	58	54	45	53	50	53	51	44	–
Возраст манифестации, дни / Age of manifestation, days	2	1	2	1	1	2	1	3	1	1
Гликемия в дебюте, ммоль/л / Glycemia at debut, mmol/l	1,2	1,2	0,9	0,8	0,98	1,4	2,2	0	1,7	2,8
Min показатель глюкозы, ммоль/л / Min indicator of glucose, mmol/l	1,2	1,2	0,8	0,8	0,98	1,4	0,9	0	1,1	1,4
Уровень инсулина в момент гипогликемии, мкМЕ/мл / Insulin level at the time of hypoglycemia, μIU/ml	25,9	2,0	9,1	7,1	2,0	3,13	56,58	10,2	47,5	13,9
Уровень С-пептида в момент гипогликемии, нг/мл / C-peptide level at the time of hypoglycemia, ng/ml	8,08	0,7	2,6	9,4	0,83	0,981	9,08	–	13,48	4,7
Уровень кортизола, нмоль/л / Cortisol level, nmol/l	22,9	109	23,4	224	276	141,6	4,35	16,6	75,8	76
ТТГ, мкМЕ/мл / TSH, μIU/ml	5,63	3,13	1,2	3,87	1,5	2,13	–	0,99	3,14	7,5
Т 4св, пмоль/л / T-4-svob, pmol/l	20,8	20,1	11,6	11,8	17,1	14,97	–	20,2	15,1	12,4
ИФР-1, нг/мл IGF-1, ng/ml	–	67,9	67,1	–	62,0	–	–	–	–	–
Результаты ПЭТ КТ / PET/CT-results	Диффузная / Diffuse			Исследование не проводили / Study was not carried out			Фокальная / Focal		Исследование не проводили / Study was not carried out	

Примечание. ТТГ — тиреотропный гормон; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; ПЭТ КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. *Note.* TSH — thyroid-stimulating hormone, IGF-1 — insulin-like growth factor 1, PET/CT — positron emission tomography/computed tomography.

eISSN 2587-6252

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

По результатам МГИ, которое было проведено всем детям, медиана времени от постановки диагноза до выполнения исследования у наших пациентов составила 3 мес. (min 0,5 мес., max 1 г. 10 мес.), а медиана окончательной верификации диагноза — 5,5 мес.

В нашем исследовании у пациентов выявлено 8 различных мутаций: в генах *KCNJ11* (2/8) и *ABCC8* (6/8). Одинаковые варианты обнаружены у двух пар родственных пациентов в гене *ABCC8*: c.4432G>A (пациенты № 1 и 2) и c.3754–2A>G (пациенты № 5 и 6). У детей с вариантами в гене *KCNJ11* ($n = 2$) выявлены две гетерозиготные миссенс-мутации. У одного из них обнаружено сочетание варианта в гене, кодирующем белки АТФ-зависимых калиевых каналов (*KCNJ11*) и мутации в гене ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа (*HNF1A*), приводящее к дефекту секреции инсулина.

У пациентов с мутациями в гене *ABCC8* ($n = 8$) выявлено 6 вариантов: 2 — вероятно патогенных, 1 — патогенный, 1 — с противоречивой интерпретацией патогенности и 2 варианта с неизвестным клиническим значением. Большинство дефектов в гене *ABCC8* 66,7 % ($n = 4$) представлены миссенс-мутациями, однако выявлены и сплайсинговые (splice acceptor) мутации у двух родственных пробандов по 1 (16,7 %) случаю и 1 делеция, приводящая к сдвигу рамки считывания. Единичные варианты в гене *ABCC8* были локализованы во 2, 8, 23 и 24-м экзонах, парные — в 31-м и 37-м экзонах.

У пациентов с мутациями в гене *ABCC8* в большинстве случаев встречались варианты в гетерозиготном состоянии, у двоих детей с фокальными формами они были унаследованы от отца (пациенты № 7 и 8), еще в двух случаях от матери с (пациенты № 1 и 2), при этом аналогичный гетерозиготный вариант в каузативном гене и легкое течение ВГИ были выявлены у матери и бабушки пациентов, что указывает на аутосомно-доминантный тип наследования заболевания в данной семье.

Некоторые авторы отмечают более мягкое течение ВГИ при гетерозиготных вариантах в *ABCC8*, кроме того, у таких пациентов со временем возможно развитие сахарного диабета в связи с апоптозом β-клеток вследствие избыточного поступления ионов Ca^{2+} [19, 24]. Среди наших пациентов с гетерозиготной миссенс-мутацией c.4432G>A (p.Gly1478Arg) в гене *ABCC8* было двое детей (родные брат и сестра) с диффузной формой (по данным ПЭТ с 18-F-Дофа) и относительно легким, контролируемым течением ВГИ. У мальчика стойкая компенсация заболевания была достигнута на фоне диетотерапии, в то время как его сестра нуждалась в медикаментозной терапии диазоксидом. По данным литературы [23], пациенты с наличием инактивирующих мутаций в гене ABCC8 с аутосомно-доминантным типом наследования имеют мягкий фенотип течения заболевания и высокую чувствительность к диазоксиду за счет сохранной экспрессии каналов на мембране клетки [15, 19, 22], что наблюдалось у наших пациентов. Аналогичные варианты в гене *ABCC8* описаны у ребенка из Норвегии с легким течением заболевания [11, 13] и у пациента из США; заболевание манифестировало в возрасте 3 лет и нормогликемия была достигнута на фоне лечения диазоксидом [26].

В нашем исследовании случаи тяжелого течения ВГИ были ассоциированы с компаундными — сочетание патогенного варианта в гене *KCNJ11* и мутации в гене *HNF1A* (пациент № 10) и гетерозиготными вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11* (пациенты № 4 и 9). Компаундная гетерозиготная мутация, обнаруженная у нашего пациента с тяжелой формой ВГИ, имеет неизвестное клиническое значение по данным ClinVar, и не описана в научной литературе у пациентов с ВГИ, однако присутствует в базе данных мутаций, ассоциированных с диабетом типа MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). У пациента № 4 вариант, обнаруженный в гене *ABCC8* c.2696T>C. (p.Ile899Thr), также имеет неизвестное клиническое значение по данным ClinVar и не описан в научной литературе.

Гомозиготные мутации в гене *ABCC8* были обнаружены у 3 пациентов, двое из которых родные сестры (подробное описание пациентов с гомозиготными мутациями будет представлено в клинических наблюдениях в следующей статье).

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с ВГИ представлена в табл. 3.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМОМ

При манифестации заболевания с целью купирования персистирующих гипогликемий всем детям проводилась инфузионная терапия раствором глюкозы. В длительной инфузии раствором глюкозы нуждались 8 (80 %) из 10 пациентов. Средняя потребность в глюкозе у исследуемых пациентов составила 12 (10–13) мг/(кг·мин), максимальной она была у пациента с фармакорезистентной формой ВГИ — 13 мг/(кг·мин), обусловленной делецией нуклеотида в гене *ABCC8*. Медиана продолжительности инфузии раствором глюкозы составила 21 день (7–84).

Таблица 3 / Table 3

Молекулярно-генетическая характеристика пациентов с врожденным гиперинсулинизмом
Molecular genetic characteristics of patients with congenital hyperinsulinism

№ пациента / Patient No.	Ген / Gene	Локализация варианта / Variant location	Нуклеотид (положение в кДНК) / Nucleotide	Замена аминокислоты / Amino acid replacement	Генотип / Genotype	Тип варианта / Type of variant	Описание в литературе / Description in the literature	Частота аллеля (по gnomAD) / Allele frequency (according to gnomAD)	Клиническая значимость (по ClinVar) / Pathogenicity (according to ClinVar)
1	*ABCC8*	37	c.4432G>A	p.Gly1478Arg	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	0,00001	Патогенный/вероятно патогенный / Pathogenic/likely pathogenic
2	*ABCC8*	37	c.4432G>A	p.Gly1478Arg	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	0.00001	
3	*ABCC8*	2	c.259T>C	p.Cys87Arg	Гомозигота / Homozygous	Миссенс / Missense	–	–	Неизвестного клинического значения / Unknown clinical significance
4	*ABCC8*	23	c.2696T>C	p.Ile899Thr	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	–	–	
5	*ABCC8*	31	c.3754–2A>G	–	Гомозигота / Homozygous	Дефект сплайсинга / Splicing defect	+	–	Противоречивые интерпретации патогенности: вероятно патогенный (1) / неопределенная значимость (2) / Conflicting interpretations of pathogenicity: likely pathogenic (1) / uncertain significance (2)
6	*ABCC8*	31	c.3754–2A>G	–	Гомозигота / Homozygous	Дефект сплайсинга / Splicing defect	+	–	
7	*ABCC8*	24	*c.2866*del	p.Ser956Leufs*86	–	Делеция, приводящая к сдвигу рамки считывания / Frameshift deletion	+	–	Патогенный / Pathogenic
8	*ABCC8*	8	c.1332G>T	p.Gln444His	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	–	Патогенный / вероятно патогенный / Pathogenic / likely pathogenic
9	*KCNJ11*	2	c.356G>A	p.Arg119His	Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense	+	–	
10	KCNJ11 + HNF1A	1	c.406G > T c.257T>A	p.Arg136Cys	Гетерозигота / Heterozygote Гетерозигота / Heterozygote	Миссенс / Missense Миссенс / Missense	+ –	0,00006 –	Патогенный / вероятно патогенный / Pathogenic / likely pathogenic Неизвестного клинического значения / Unknown clinical significance

eISSN 2587-6252

По нашим данным, в большинстве случаев добиться стабилизации показателей глюкозы удавалось лишь при внутривенной дотации глюкозы более 10 мг/(кг·мин), а концентрация вводимого раствора достигала 20 %. Высокая скорость утилизации глюкозы — >8 мг/(кг·сут) — считается одним из дополнительных критериев диагностики ВГИ [6]. Большинство авторов также отмечает потребность в длительной непрерывной инфузии высококонцентрированных растворов глюкозы для достижения нормогликемии (более 3,5 ммоль/л) у детей с ВГИ [6].

Консервативное лечение всем пациентам начинали аналогом соматостатина (октреотид). У 7 детей была предпринята попытка перевода на препарат агонистов АТФ-зависимых K-каналов (диазоксид), двое из которых продемонстрировали высокую чувствительность к препарату с достижением эугликемического профиля. Резистентными к консервативному лечению диазоксидом и октреотидом оказались 2 (20 %) пациента с фокальной формой ВГИ, которые в последствии были оперированы.

В настоящее время инсулиностатическую терапию получают 6 из 10 пациентов: 33,3 % ($n = 2$) препаратами агонистов АТФ-зависимых K-каналов (диазоксид) и 66,7 % ($n = 4$) аналогом соматостатина (октреотид), двое компенсированы на диетотерапии. У двух детей, которым проведено хирургическое лечение, показатели гликемии находятся в пределах референсных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов (80,0 %) с вариантами в генах *ABCC8* и *KCNJ11* имели ранний дебют и тяжелое проградиентное течение заболевания, потребовавшее назначения инсулиностатической терапии и в некоторых случаях хирургического лечения. У пациентов с ВГИ наблюдалась высокая вариабельность клинических проявлений и лабораторных показателей, обусловленная гетерогенностью гистологических форм ВГИ и полиморфностью молекулярно-генетических вариантов. Выявленные у пациентов с ВГИ гетерозиготные мутации демонстрировали гетерогенность клинической картины, в то время как гомозиготные были ассоциированы только с тяжелым течением ВГИ, при этом два гомозиготных варианта — c.2696T>C, p.Ile899Thr и c.259T>C, p.Cys87Arg — в гене *ABCC8* описаны впервые и отсутствуют в аллельных базах.

Дальнейшее изучение особенностей пациентов с ВГИ и внесение новых вариантов в таргетную панель генов позволит усовершенствовать алгоритмы дифференциальной диагностики и лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем ответственным 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.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф., и др. Эндокринология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Губаева Д.Н., Меликян М.А., Рыжкова Д.В., и др. Клинические, генетические и радионуклидные характеристики пациентов с фокальной формой врожденного гиперинсулинизма // Проблемы Эндокринологии. 2019. Т. 65, № 5. С. 319–329. DOI: 10.14341/probl10317
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., Тайц А.Н., Дитковская Л.В., и др. Неонатальный сахарный диабет и поликистоз яичников у ребенка с тяжелой инсулинорезистентностью, обусловленной вариантом в гене INSR. Описание клинического случая // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 109–119. DOI: 10.17816/PED135109-119
5. 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
6. Меликян М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60, № 2. С. 3141. DOI: 10.14341/probl201460231-41
7. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дис. … д-ра мед. наук. Москва, 2019. 311 с.
8. Никитина И.Л., Саракаева Л.Р., Баиров В.Г., и др. Психомоторное развитие и нейрофизиологические параметры у детей в исходе терапии врожденного гиперинсулинизма // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 12. С. 86–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94
9. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels // Endocr Rev. 1999. Vol. 20, No. 2. P. 101–135. DOI: 10.1210/er.20.2.101
10. Alaei M.R., Akbaroghli S., Keramatipour M., Alaei A. A case series: Congenital hyperinsulinism // Int J Endocrinol Metab. 2016. Vol. 14, No. 4. ID e37311. DOI: 10.5812/ijem.37311
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, No. 1. ID63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63
12. Aynsley-Green A., Hussain K., Hall J., et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000. Vol. 82, No. 2. P. F98–F107. DOI: 10.1136/fn.82.2.F98
13. 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, No. 1. ID 61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
14. Demirbilek H., Hussain K. Congenital hyperinsulinism: Diagnosis and treatment update // J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017. Vol. 6, No. S2. P. 69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
15. Flanagan S.E., Kapoor R.R., Banerjee I., et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia // Clin Genet. 2011. Vol. 79, No. 6. P. 582–587. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01476.x
16. 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
17. Hasbaoui B.E.L., Elyajouri A., Abilkassem R., Agadr A. Congenital hyperinsulinsim: case report and review of literature // Pan Afr Med J. 2020. Vol. 35. ID 53. DOI: 10.11604/pamj.2020.35.53.16604
18. Hewat T.I., Johnson M.B., Flanagan S.E. Congenital hyperinsulinism: Current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease // Front Endocrinol. 2022. Vol. 13. ID 873254. DOI: 10.3389/fendo.2022.873254
19. Huopio H., Reimann F., Ashfield R., et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1 // J Clin Investig. 2000. Vol. 106, No. 7. P. 897–906. DOI: 10.1172/JCI9804
20. Hussain K., Hindmarsh P., Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses // J Clin Endocrinol Metab. 2003. Vol. 88, No. 9. P. 4342–4347. DOI: 10.1210/jc.2003-030135
21. 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. ID710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947
22. Nessa A., Qadeer H.Z., Alison T.M., et al. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism due to autosomal dominant mutations in ABCC8 // Hum Mol Genet. 2015. Vol. 24, No. 18. P. 5142–5153. DOI: 10.1093/hmg/ddv233
23. Pinney S.E., MacMullen C., Becker S., et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations // J Clin Investig. 2008. Vol. 118. P. 2877–2886. DOI: 10.1172/JCI35414
24. 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
25. 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
26. Snider K.E., Becker S., Boyajian L., et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism // J Clin Endocrinol Metab. 2013. Vol. 98, No. 2. P. 355–363. DOI: 10.1210/jc.2012-2169
27. www.ncbi.nlm.nih.gov [Электронный ресурс]. National center for biotechnology information [дата обращения: 02.03.2023]. Доступ по: https://www.ncbi.nlm.nih.gov

REFERENCES

1. Abdulkhabirova FM, Abrosimov AYu, Aleksandrova GF, et al. *Ehndokrinologiya*. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (In Russ.)
2. Gubaeva DN, Melikyan MA, Ryzhkova DV, et al. Clinical, genetic, and radionuclide characteristics of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):319–329. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl10317
3. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
4. Ivanov DO, Taits AN, Ditkovskaya LV, et al. Neonatal diabetes mellitus and polycystic ovaries in a child with severe insulin resistance caused by a variant in the INSR gene. Description of the clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):109–119. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED135109-119
5. Melikian MA, Kareva MA, Petriaikina 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
6. 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
7. Melikyan MA. *Vrozhdennyi giperinsulinizm: molekulyarnaya osnova, klinicheskie osobennosti i personalizirovannoe lechenie* [dissertation]. Moscow, 2019. 311 p. (In Russ.)
8. Nikitina IL, Sarakaeva LR, Bairov VG, et al. Neurodevelopmental outcomes and neurophysiological parameters in children with congenital hyperinsulinism. *Medical Council*. 2022;16(12):86–94. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94
9. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev*. 1999;20(2):101–135. DOI: 10.1210/er.20.2.101
10. Alaei MR, Akbaroghli S, Keramatipour M, Alaei A. A case series: Congenital hyperinsulinism. *Int J Endocrinol Metab*. 2016;14(4): e37311. DOI: 10.5812/ijem.37311
11. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63
12. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(2):F98–F107. DOI: 10.1136/fn.82.2.F98
13. 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(1):61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
14. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: Diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;6(S2):69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
15. Flanagan SE, Kapoor RR, Banerjee I, et al. Dominantly acting ABCC8 mutations in patients with medically unresponsive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Clin Genet*. 2011;79(6):582–587. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01476.x
16. 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
17. Hasbaoui BEL, 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
18. Hewat TI, Johnson MB, Flanagan SE. Congenital hyperinsulinism: Current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease. *Front Endocrinol*. 2022;13:873254. DOI: 10.3389/fendo.2022.873254
19. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Investig*. 2000;106(7):897–906. DOI: 10.1172/JCI9804
20. Hussain K, Hindmarsh P, Aynsley-Green A. Neonates with symptomatic hyperinsulinemic hypoglycemia generate inappropriately low serum cortisol counterregulatory hormonal responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4342–4347. DOI: 10.1210/jc.2003-030135
21. 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
22. Nessa A, Qadeer HZ, Alison TM, et al. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism due to autosomal dominant mutations in ABCC8. *Hum Mol Genet*. 2015;24(18):5142–5153. DOI: 10.1093/hmg/ddv233
23. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Investig*. 2008;118:2877–2886. DOI: 10.1172/JCI35414
24. 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
25. 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

26. Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):355–363. DOI: 10.1210/jc.2012-2169

27. www.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. National center for biotechnology information [cited 2023 March 2]. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov

◆ Информация 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. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Лилия Викторовна Дитковская — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: Liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Ольга Ивановна Марьина — ординатор, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: olga210697@yandex.ru

Мария Евгеньевна Туркунова — канд. мед. наук, детский врач-эндокринолог. СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Евгений Николаевич Суспицин — канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Ольга Станиславовна Янковская — студентка 6-го курса. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-2480-4727; e-mail: lelja.1999@mail.ru

◆ Information about the authors

**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. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Liliya V. Ditkovskaya — MD, PhD, Associate Professor of the Children's diseases them. Professor I.M. Vorontsov PhD and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. 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. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olga210697@yandex.ru

Mariia E. Turkunova — MD, PhD, Children Endocrinologist. Children's City Outpatient Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

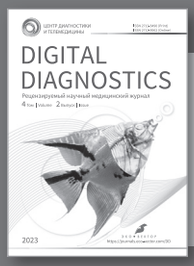
Evgeny N. Suspitsin — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Olga S. Yankovskaya — 6th year student. Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0009-0002-2480-4727; e-mail: lelja.1999@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

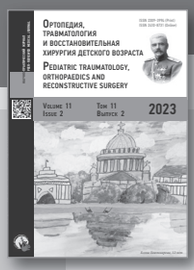
ЭКО • ВЕКТОР

Портал научных журналов



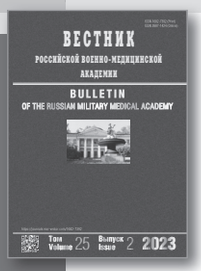
Портал создан для размещения научных журналов в сети Интернет и как система электронного документооборота для редакций на профессиональной многоязычной редакционно-издательской платформе EVESYST

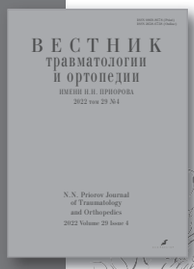
https://journals.eco-vector.com





- 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, Cyted-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/PED14319-29
Научная статья

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В ГЕНЕЗЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ У БЕРЕМЕННЫХ, РОДИВШИХ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В 2009–2018 гг.

В.Ф. Беженарь [1], Л.А. Иванова [2], Д.О. Иванов [3]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;

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

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О. Роль инфекционного фактора в генезе перинатальных потерь у беременных, родивших в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2009–2018 гг. // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 19–29. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14319-29

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Одна из задач современной медицины — снижение уровня перинатальных потерь. Для этого необходимо знать их основные причины.

Цель — определение роли инфекционного фактора в генезе перинатальных потерь.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование с двумя группами женщин: основная группа — 307 женщин с перинатальной гибелью плода, контрольная группа — 357 женщин без перинатальных потерь. Проанализированы данные статистической формы № 32 (годовая) «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», представленной Медицинскими информационно-аналитическими центрами Санкт-Петербурга и Ленинградской области за 2006–2018 гг. и годовых отчетов Ленинградского областного патологоанатомического бюро за 2006–2016 гг.

Результаты. В 2006–2018 гг. ведущими причинами перинатальной гибели были внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах (МКБ 10: P20, P21), то есть не заболевания, а симптоматические состояния. Подобные особенности ведения отчетной документации затрудняют анализ причин перинатальных потерь и проведение комплекса профилактических мер, в том числе на государственном уровне. По данным официального отчета также невозможно оценить вклад конкретного вируса и конкретной локализации поражения в генез перинатальных потерь. В основной группе в 4 раза чаще было выявлено гематогенное вирусное и восходящее бактериальное инфицирование последа. При сочетании бактериальной и вирусной инфекции последа повышается риск фатального исхода. Установлены инфекционные возбудители, наиболее часто встречающиеся при перинатальных потерях.

Выводы. Причина более половины случаев перинатальных потерь у женщин, родивших в родильных домах Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2009–2018 гг., является инфекционная патология: вирусная, бактериальная и вирусно-бактериальная, а не внутриутробная гипоксия/асфиксия при родах, как гласит официальная статистика. В связи с этим основное направление профилактики перинатальных потерь — своевременное выявление и лечение инфекционной патологии.

Ключевые слова: младенец; новорожденный; перинатальная смерть; асфиксия; гипоксия; осложнения беременности; инфекционные патологии.

Поступила: 07.04.2023 **Одобрена:** 22.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14319-29
Research Article

THE ROLE OF THE INFECTIOUS FACTOR IN THE GENESIS OF PERINATAL LOSSES IN PREGNANT WOMEN WHO HAVE BIRTH IN MATERNITY HOSPITALS IN ST. PETERSBURG AND LENINGRAD REGION IN 2009–2018

Vitaly F. Bezhenar[1], Lidiia A. Ivanova[2], Dmitriy O. Ivanov[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

For citation: Bezhenar VF, Ivanova LA, Ivanov DO. The role of the infectious factor in the genesis of perinatal losses in pregnant women who have birth in maternity hospitals in St. Petersburg and Leningrad Region in 2009–2018. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):19–29. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14319-29

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the tasks of modern medicine is to reduce the level of perinatal losses, for which it is necessary to know their main causes.

AIM: To determine the course of an infectious disease in the genesis of perinatal losses.

MATERIALS AND METHODS: In order to determine the role of infection in the genesis of perinatal losses, a retrospective study was conducted with two groups: the main group — 307 women with perinatal fetal death, the control group — 357 women without perinatal losses. An analysis was also made of the data of the statistical form No. 32 (annual) "Information on medical care for pregnant women, women in childbirth and puerperas", presented by the Medical Information and Analytical Centers of St. Petersburg and the Leningrad Region for 2006–2018 and annual reports of the Leningrad Regional Pathological Anatomical Bureau for 2006–2016.

RESULTS: In 2006–2018, the leading causes of perinatal death were intrauterine hypoxia and asphyxia during childbirth (ICD 10: P20, P21), that is, not diseases, but symptomatic conditions. Such features of reporting documentation complicate the analysis of the causes of perinatal losses and the implementation of a set of preventive measures, including at the state level. Also, according to the official report, it is impossible to assess the contribution of a specific virus and a specific localization of the lesion to the genesis of perinatal losses. In the main group, hematogenous viral and ascending bacterial infection of the placenta was detected 4 times more often. With a combination of bacterial and viral infection of the placenta, the risk of a fatal outcome increases. Infectious pathogens most frequently encountered in perinatal losses have been established.

CONCLUSIONS: The cause of more than half of the cases of perinatal losses in women who gave birth in maternity hospitals in St. Petersburg and Leningrad Region in 2009–2018 is an infectious pathology: viral, bacterial and viral-bacterial, and not intrauterine hypoxia/asphyxia during childbirth, as stated by the official statistics. In this regard, the main direction in the prevention of perinatal losses is the timely detection and treatment of infectious pathology.

Keywords: infant; newborn; perinatal death; asphyxia; hypoxia; pregnancy complications; infectious pathology.

Received: 07.04.2023 **Revised:** 22.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из задач современной медицины является снижение уровня перинатальной смертности [3, 22, 25, 30]. Для этого необходимо знать основные причины перинатальных потерь. Выделяют материнские, плодовые и плацентарные факторы, разделяя их на предотвратимые и непредотвратимые [5, 12, 19, 21, 28]. При этом наиболее частыми причинами перинатальной гибели на протяжении многих лет остаются внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах (P20, P21) — симптоматические состояния, к которым могут приводить различные причины, в том числе инфекционные.

Цель — определение роли инфекционного фактора в генезе перинатальных потерь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование между двумя группами, которое включало анализ данных медицинской документации 664 женщин, родивших детей в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга и Ленинградской области в 2009–2018 гг. В основную группу были включены 307 женщин с перинатальной гибелью плода (208 мертворожденных детей, 99 новорожденных погибли в первые 168 ч внеутробной жизни). В контрольную группу вошли 357 женщин без перинатальных потерь. Проанализированы данные статистической формы № 32 (годовая) «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», представленной Медицинскими информационно-аналитическими центрами Санкт-Петербурга и Ленинградской области (МИАЦ СПб и ЛО) за 2006–2018 гг. В отчетной форме, наряду с другими причинами перинатальной смерти, имеет место следующий пункт: инфекционные болезни, специфичные для неонатального периода (P35–P39).

Осуществлен также анализ годовых отчетов Ленинградского областного патологоанатомического бюро (ЛОПАБ) за 2006–2016 гг. В этот период в ЛОПАБ составлялись собственные отчеты о причинах перинатальных потерь на основании анализа всех данных (клинических, патоморфологических, вирусологических, бактериологических, генетических и других) после проведения вскрытия. Начиная с 2017 г. отчеты ЛОПАБ составляются по данным историй родов и, соответственно, дублируют отчеты МИАЦ ЛО.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным отчетной документации составлена диаграма частоты выявления «гипоксии плода» — внутриутробной гипоксии, P20, асфиксии при родах, P21 (рис. 1).

Внутриутробная гипоксия (P20), асфиксия при родах (P21) — симптоматические диагнозы, объединяющие целую группу патологических состояний, приводящих к перинатальным потерям. Сюда входят и острая гипоксия (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, выпадение петель пуповины и т. д.), и хроническая гипоксия (вне зависимости от ее причины), и все недиагностированные состояния (в том числе инфекционные поражения), вызвавшие перинатальные потери. Соответственно, чем более подробно исследуется послед и плод/новорожденный, тем чаще выявляется истинная причина гибели, основным клиническим симптомом которой были гипоксия и асфиксия.

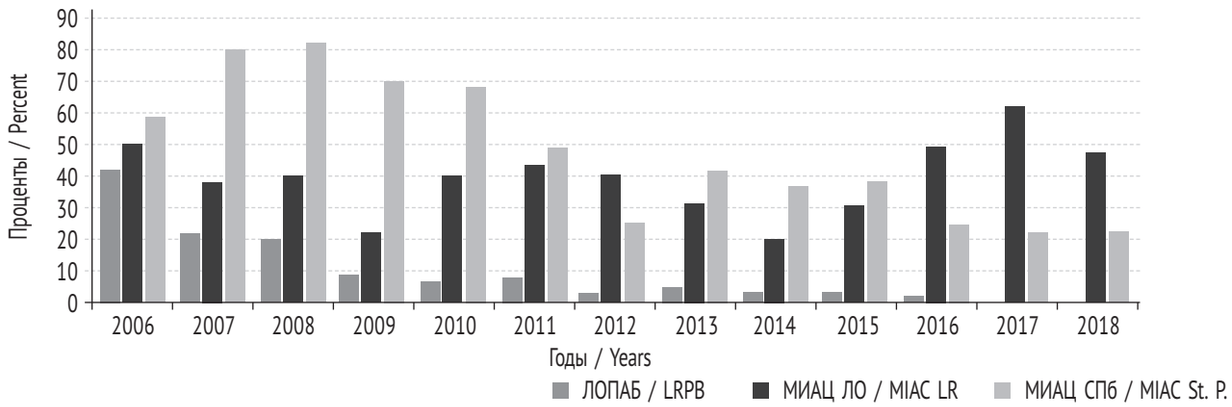


Рис. 1. Частота выявления внутриутробной гипоксии и асфиксии как причины перинатальной гибели плода в 2006–2018 гг. ЛОПАБ — Ленинградское областное патологоанатомическое бюро, МИАЦ СПб и ЛО — Медицинские информационно-аналитические центры Санкт-Петербурга и Ленинградской области

Fig. 1. The frequency of detection of intrauterine hypoxia and asphyxia as the cause of perinatal delivery of the fetus in 2006–2018. LRPB — Leningrad Regional Pathological Anatomical Bureau, MIAC St. P. and LR — Medical Information and Analytical Centers of St. Petersburg and the Leningrad Region

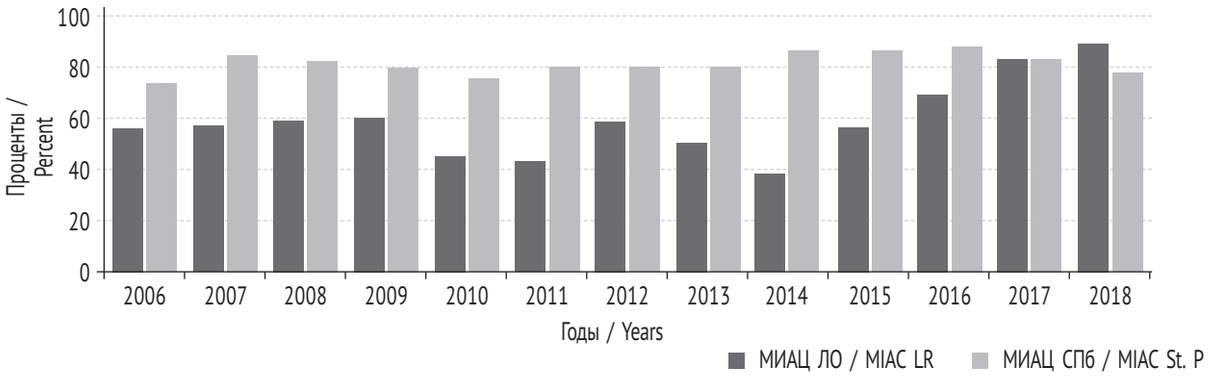


Рис. 2. Совокупная частота случаев, в которых причина смерти не указана, и диагнозов P20 и P21 по данным Медицинских информационно-аналитических центров Санкт-Петербурга и Ленинградской области (МИАЦ СПб и ЛО)

Fig. 2. The cumulative frequency of cases in which the cause of death is not indicated and diagnoses P20 and P21 according to the Medical Information and Analytical Centers St. Petersburg and Leningrad Region (MIAC St. P. and LR)

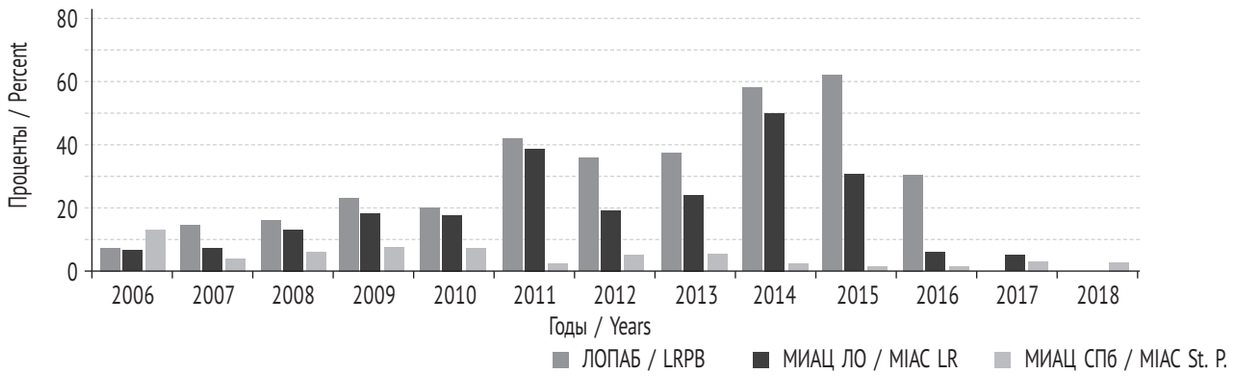


Рис. 3. Частота выявления внутриутробного инфицирования как причины перинатальной гибели в Санкт-Петербурге и Ленинградской области

Fig. 3. The frequency of detection of intrauterine infection as a cause of perinatal death in Saint Petersburg and the Leningrad Region

В официальных отчетах МИАЦ СПб и ЛО количество верифицированных диагнозов всегда меньше общего количества перинатальных смертей. Дело в том, что при выписке из стационара в ряде случаев причина перинатальной потери не указывается. В результате широкого использования диагноза «Внутриутробная гибель плода» (МКБ-10: O36.4), анализ причин перинатальных потерь на основании отчетных форм № 32 значительно затрудняется. Причина смерти не указана примерно в половине случаев, в отдельные годы данный показатель превышал 60 %. Соответственно, частота патогенетических диагнозов «Внутриутробная гипоксия» (P20) и «Асфиксия в родах» (P21) и случаев, где причина смерти не указана, за анализируемый период составляет, в ряде лет, более 80 % (рис. 2).

Частота выявления внутриутробного инфицирования (ВУИ) как причины перинатальной потери по данным отчетной документации представлена на рис. 3.

После родоразрешения все последы и плоды/новорожденные основной группы были исследованы в ЛОПАБ. Результаты гистологического исследования последов родильниц основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Причина перинатальной потери была установлена у всех пациенток (табл. 2). У части детей, по заключению патологоанатомического исследования, имела место сочетанная патология, в основном встречалось совмещение врожденных пороков развития и генерализованной вирусной инфекции, РДС-синдрома и врожденной инфекции, соответственно, сумма случаев составила больше 307 (100 %).

Частота выявление микробных агентов в последе пациенток основной и контрольной групп, а также при исследовании плода/новорожденного представлена в табл. 3.

Таблица 1 / Table 1

Результаты гистологического исследования последов родильниц основной и контрольной групп
The results of histological examination of the placenta of puerperas of the main and control groups

Показатели / Indicators	Основная группа / Main group (n = 307)	Контрольная группа / Control group (n = 357)	Статистическая значимость / Statistical significance
Нормальное строение / Normal structure	24 (7,8 %)	203 (56,9 %)	χ^2 = 176,45; p = 0,000
Восходящее инфицирование / Ascending infection: • первой степени / first degree • второй степени / second degree • третьей степени / third degree	144 (46,9 %) 32 (10,4 %) 37 (12,1 %) 75 (24,4 %)	45 (12,6 %) 25 (7,0 %) 11 (3,1 %) 9 (2,5 %)	χ^2 = 110,40; p = 0,000
Гематогенное инфицирование / Hematogenous infection	115 (37,5 %)	34 (9,5 %)	χ^2 = 74,01; p = 0,000
Вирусно-бактериальное инфицирование / Viral-bacterial infection	37 (12,1 %)	5 (1,4 %)	χ^2 = 86,43; p = 0,000
Хроническая плацентарная недостаточность, всего: / Chronic placental insufficiency, total • компенсированная / compensated • субкомпенсированная / subcompensated • декомпенсированнная / decompensated	161 (52,4 %) 41 (13,4 %) 48 (15,5 %) 72 (23,5 %)	103 (28,9 %) 8 (19,1 %) 33 (9,2 %) 2 (0,6 %)	χ^2 = 101,65; p = 0,000
Острая плацентарная и пуповинная недостаточность / Acute placental and umbilical cord insufficiency	43 (14,0 %)	2 (0,6 %)	χ^2 = 47,23; p < 0,000

Таблица 2 / Table 2

Причина перинатальной потери в основной группе
Cause of perinatal loss in the main group

Причина / Cause	Всего детей / Total children (n = 307)	Процент / Percent
Инфекционная патология, в том числе: / Infectious pathology, including:	172	56
• вирусная инфекция / viral infection	93	30,3
• бактериальная инфекция / bacterial infection	60	19,5
• вирусно-бактериальная инфекция / viral-bacterial infection	19	6,2
Гипоксическая кардиопатия вследствие хронической плацентарной недостаточности / Hypoxic cardiopathy due to chronic placental insufficiency	34	11,1
Острая сердечная недостаточность / Acute heart failure	44	14,3
Респираторный дистресс-синдром и недоношенность / RDS syndrome and prematurity	22	7,2
Врожденные пороки развития / Congenital malformations	29	9,4
Токсическое поражение плода / Fetal toxicity	3	1
Родовая травма / Birth injury	3	1

Таблица 3 / Table 3

Частота выявления инфекционных возбудителей при исследовании последа и/или плода (новорожденного) пациенток обследованных групп

The frequency of detection of infectious pathogens in the study of the placenta and / or fetus (newborn) of patients in the examined groups

Возбудитель / Infectious pathogen	Основная группа / Main group (n = 307)	Контрольная группа / Control group (n = 357)	Статистическая значимость / Statistical significance
Human herpesvirus 1	44 (14,3 %)	30 (8,4 %)	$\chi^2 = 34{,}95$; $p = 0{,}000$
Human herpesvirus 2	7 (2,3 %)	64 (17,9 %)	$\chi^2 = 51{,}69$; $p = 0{,}000$
Cytomegalovirus	35 (11,4 %)	3 (0,8 %)	$\chi^2 = 51{,}69$; $p = 0{,}000$
Ureaplasma parvum	31 (10,1 %)	8 (2,2 %)	$\chi^2 = 6{,}68$; $p = 0{,}009$
Mycoplasma hominis	31 (10,1 %)	1 (0,3 %)	$\chi^2 = 12{,}51$; $p = 0{,}000$
Chlamydia trachomatis	23 (7,5 %)	1 (0,3 %)	$\chi^2 = 4{,}35$; $p = 0{,}037$
РНК-вирусы (гриппа, парагриппа) / RNA viruses (influenza, parainfluenza)	3 (0,8 %)	0	$\chi^2 = 7{,}18$; $p = 0{,}032$
Primate erythroparvovirus 1	6 (2,0 %)	0	$\chi^2 = 7{,}22$; $p = 0{,}038$
Toxoplasma gondii	5 (1,6 %)	0	$\chi^2 = 4{,}93$; $p = 0{,}026$
Бактериальная инфекция / Bacterial infection	153 (49,8 %)	45 (12,6 %)	$\chi^2 = 152{,}31$; $p < 0{,}000$

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Большинство авторов выделяет пять основных причин перинатальных потерь: гипоксия/асфиксия и ее последствия, врожденные пороки развития, респираторные нарушения, ВУИ и родовые травмы [4, 7, 17, 26, 28], соответственно, именно эти причины составляют большинство согласно отчетной документации «Форма № 32 (годовая)».

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 2006–2018 гг., по данным МИАЦ, ведущими причинами перинатальной гибели определялись внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах (Р20, Р21), то есть не заболевания, а симптоматические состояния. К сожалению, проводить анализ и делать выводы на основании подобных отчетов невозможно, так как причиной внутриутробной гипоксии и асфиксии при родах могут быть самые разные заболевания: хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), инфекционное поражение плода и последа, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты вследствие тяжелой преэклампсии и т. д. [23]. Подобные особенности ведения государственной отчетной документации значительно затрудняют анализ перинатальных потерь и проведение комплекса профилактических мер, в том числе на государственном уровне. К примеру, по данным МИАЦ СПб и ЛО за 2016–2018 гг., частота симптоматического диагноза «Внутриутробная гипоксия» Р20 и «Асфиксия в родах» Р21 и случаев, где причина смерти не указана, составили почти 90 %. Показатели «необъясненных» антенатальных потерь достаточно высоки не только в СПб, ЛО и Российской Федерации, но и во всем мире [33]. Так, если диагноз основан только на клинических данных, причина гибели не указывается в 42 %, после проведения аутопсии — в 17–50 %, при этом авторы сходятся в том, что 2/3 клинически неясных потерь плода находят объяснение при проведении вскрытия и исследования последа [5, 38]. При дальнейшем совместном анализе полученных результатов акушерами и морфологами причину смерти можно идентифицировать в подавляющем большинстве случаев [38]. Данная проблема уже поднималась рядом авторов, которые указывали на невозможность использовать статистические отчеты для анализа причин смертности и разработки профилактических мер, а также на необходимость применения комплексного подхода в определении причины смерти, в частности, использование данных патологоанатомического, бактериологического, иммуногистохимического и других исследований, с дальнейшим проведением систематического анализа [5, 16, 35, 36].

За анализируемый период частота определения ВУИ как причины гибели в перинатальном периоде в СПб практически не изменилась, составляя от 1 до 12 %. В ЛО данная патология претерпела значительные изменения: за 10 лет произошло переосмысление роли внутриутробных инфекций, соответственно, их выявление выросло примерно в 10 раз, став ведущей причиной как мертворождения, так и ранней неонатальной гибели. Согласно мировой тенденции, изменился подход к трактовке

и диагностике ряда состояний (аритмии, сердечной недостаточности, врожденных пороков сердца), появился посмертный диагноз «вирусный антральный миокардит», объясняющий поражение водителя ритма в правом предсердии различными вирусами: *Human herpesvirus* 1, 2, *Cytomegalovirus, Primate erythroparvovirus* 1, *Enterovirus* [2, 15, 18, 34]. Методология диагностики внутриутробных миокардитов была разработана в ЛОПАБ и широко внедрена в практику всех патологоанатомических отделений ЛО. За последние 2 года частота встречаемости внутриутробных инфекций как причины перинатальной потери снизилась в 3 раза. Данный факт можно объяснить внедрением системы выявления (обследование беременных на наличие антител к вирусам *H. herpesvirus* 1, 2 и *Cytomegalovirus*, с определением индекса авидности) и лечения (во II триместре) выявленной инфекции, в частности, у пациенток, госпитализированных в отделение патологии беременности Ленинградской областной клинической больницы. В СПб методика диагностики миокардитов, в частности, вирусных, не внедрена, соответственно диагностика данной патологии встречается значительно реже, что препятствует принятию организационных мер по снижению предотвратимых перинатальных потерь инфекционного генеза.

По данным официального отчета оценить вклад конкретного вируса и конкретной локализации поражения в генез перинатальных потерь невозможно. Дело в особенности составления отчета, в котором есть возможность указать только одно конкретное заболевание причем, необходимо сделать выбор, что именно будет указано: конкретная этиология или уточненная локализация. В случае подробного исследования с точным определением локализации и верификации одного (или нескольких) возбудителя нет возможности отражать эти данные в отчете. Следовательно, при диагностике сочетанного вирусно-бактериального (с верификацией 2 вирусов и бактерии) поражения двух (или трех) органов в отчете будет зафиксировано: «Внутриутробная инфекция неуточненная», хотя многие авторы подчеркивают важность диагностики именно сочетанного вирусно-бактериального поражения как фактора, ухудшающего прогноз [9, 11, 29]. К недостаткам официальных отчетов также относится и то, что внутриутробная пневмония — инфекционное заболевание, принадлежащее группе «Респираторные нарушения», а это приводит к недооценке важности инфекционного фактора.

Гематогенное вирусное и восходящее бактериальное инфицирование последа по данным гистологического исследования в 4 раза чаще было выявлено в основной группе, что согласуется с данными проведенных ранее исследований [8, 9, 14, 24, 32, 37]. При этом следует отметить, что данные настоящего исследования противоречат данным официальной статистики МИАЦ СПб и ЛО и согласуются с данными ЛОПАБ. Таким образом, при сочетании бактериальной и вирусной инфекции последа крайне высок риск фатального исхода, наиболее вероятный сценарий по данным патологоанатомического исследования — присоединение бактериальной инфекции к имеющемуся вирусному поражению плаценты. Резервом снижения перинатальных потерь является проведение беременным из группы риска вирусологического исследования в I и III триместрах беременности и бактериологического исследования — посева из цервикального канала на флору — в III триметре беременности. ХПН в основной группе была диагностирована почти в два раза чаще, однако в большинстве случаев она сочеталась с бактериальным и/или вирусным инфицированием плаценты, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [5].

Из микробных агентов, выделенных при исследовании последа и плода, наиболее часто были обнаружены: *H. herpesvirus* 1*, Cytomegalovirus, Toxoplasma gondii, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma parvum / U. urealyticum, Mycoplasma hominis / M. genitalium* и бактериальные агенты, вызывающие различные инфекционные процессы, вплоть до бактериального сепсиса новорожденного (P36), что совпадает с данными многих авторов [1, 6, 10, 13, 20, 27, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа состояния последа и патологоанатомического исследования плода/новорожденного можно сделать вывод, что причиной более половины случаев перинатальных потерь у женщин, родивших в медицинских учреждениях СПб и ЛО в 2009–2018 гг. является инфекционная патология: вирусная, бактериальная и вирусно-бактериальная, а не внутриутробная гипоксия/асфиксия при родах, как гласит официальная статистика МИАЦ СПб и ЛО. В связи с этим основным направлением профилактики перинатальных потерь можно считать своевременное выявление и лечение инфекционной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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 study was not supported by any external sources of funding.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алтынбаева Г.Б., Божбанбаева Н.С., Жексенгул С.С. Инфекционный фактор как причина заболеваемости и летальности маловесных новорожденных детей // Педиатрия жане бала хирургиясы. 2017. № 1. С. 36–41.
2. Антонова Т.В., Жевнерова Н.С. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики // Журнал инфектологии. 2013. Т. 5, № 2. С. 13–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2013-5-2-13-21
3. Арцыбышева Л.Р. Медико-социальные особенности разработки методики и анализа причин перинатальной смертности у женщин, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения // Социальные аспекты здоровья населения. 2014. № 35. С. 1–10.
4. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, № 1. С. 17–21.
5. Баринова И.В. Патогенез антенатальной смерти: фенотипы плодовых потерь и танатогенез // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 1. С. 68–76. DOI: 10.17116/rosakush201515168-76
6. Баркун Г.К., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н., и др. Перинатальная цитомегаловирусная инфекция // Охрана материнства и детства. 2018. № 2. С. 58–63.
7. Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О., Красногорская О.Л. Околоплодные воды — маркер состояния плода. Так ли это? // Педиатр. 2022. Т. 13, № 6. С. 5–16. DOI: 10.17816/PED1365-16
8. Белозерцева Е.П., Белокриницкая Т.Е., Иозефсон С.А., и др. Конфаудинг-факторы антенатальной гибели плода // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 4. С. 50–53.
9. Джаманкулова Ф.С. Современные представления о влиянии перинатальной инфекции на плод // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2016. № 5. С. 79–83.
10. Дудина А.Ю., Цхай В.Б., Свирская С.В., Коновалов В.Н. Анализ показателя ранней неонатальной смертности в региональном учреждении родовспоможения третьей группы // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. № 4. С. 63–69.
11. Евстратов А.А., Евграфов О.Ю., Яковлев Н.В., и др. Антенатальная гибель плода: анализ возможных причин и клиническое наблюдение // Практическая медицина. 2017. № 8. С. 62–64.
12. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
13. Ивахнишина Н.М., Островская О.В. Цитомегаловирусная инфекция у беременных женщин // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. № 4. С. 99–104.
14. Ивахнишина Н.М., Островская О.В., Кожарская О.В., и др. Диагностика возбудителей внутриутробных и постнатальных инфекций в аутопсийном материале погибших маловесных детей // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 4. С. 44–47.
15. Иозефсон С.А., Белозерцева Е.П., Белокриницкая Т.Е., и др. Анализ течения беременности у женщин с антенатальной гибелью плода // Мать и дитя в Кузбассе. 2015. № 1. С. 55–58.
16. Коваленко В.Л., Пастернак А.Е., Пастернак И.А. Клинико-патологоанатомический анализ перинатальной смертности — методологические и методические аспекты, направления совершенствования // Медицинская наука и образование Урала. 2013. № 4. С. 86–90.
17. Коновалов О.Е., Харитонов А.К. Современные тенденции перинатальной и неонатальной смертности в Московской области // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2016. № 1. С. 135–139.
18. Кохно Н.И., Холмс Н.В. Пренатальная диагностика врожденной патологии сердца инфекционного генеза // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018. № 13. С. 171–177.
19. Краснопольский В.И., Логутова Л.С. Современная концепция родоразрешения и перинатальная смертность // Медицинский совет. 2014. № 9. С. 54–59. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-9-54-59
20. Майорова М.В., Тарасьева А.А., Хижняк А.В. Генерализованная внутриутробная герпетическая инфекция. Актуальные вопросы неонатологии и педиатрии // Дальневосточная научно-практическая конференция с международным участием. 2017. С. 80–83.
21. Макацария А.Д., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. Москва: МИА, 2015. 917 с.

22. Моисеева К.Е. Некоторые результаты оценки динамики заболеваемости новорожденных в организациях родовспоможения // Медицина и организация здравоохранения. 2019. Т. 4, № 3. С. 40–47.
23. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1080 с.
24. Семенюк Л.Н., Воронкова Н.М. Роль стрептококков группы в развитии невынашивания беременности и мертворождаемости // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. 2019. № 1. С. 29–37.
25. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Социальные аспекты здоровья населения. 2011. № 6. С. 1.
26. Суханова Л.П., Кузнецова Т.В. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России (по данным анализа статистических форм № 13, 32) // Социальные аспекты здоровья населения. 2010. № 4. С. 11–21.
27. Тейлор-Робинсон Д., Ламонт Р.Ф. Микоплазменная инфекция при беременности // Акушерство и гинекология. 2013. № 1. С. 57–67.
28. Фролова О.Г., Токова З.З. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья // Акушерство и гинекология. 2005. № 1. С. 3–5.
29. Чабанова Н.Б., Хасанова В.В., Шевлюкова Т.П. Антенатальная гибель плода: причины, факторы риска // Университетская медицина Урала. 2015. Т. 1, № 3–2. С. 60–62.
30. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Гипоксия как причина мертворождаемости в Российской Федерации // Здоровье, демография, экология финноугорских народов. 2014. № 3. С. 96–98.
31. Щеголев А.И., Мишнёв О.Д., Туманова У.Н., Шувалова М.П. Неонатальный сепсис как причина перинатальной смертности в Российской Федерации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 5–4. С. 589–594. DOI: 10.17513/mjpfi.9456
32. Blackwell S., Romero R., Chaiworapongsa T., et al. Maternal and fetal inflammatory responses in unexplained fetal death // J Matern Fetal Neonatal Med. 2003. Vol. 14, No. 3. P. 151–157. DOI: 10.1080/jmf.14.3.151.157
33. Ottaviani G., Matturri L. Histopathology of the cardiac conduction system in sudden intrauterine unexplained death // Cardiovasc Pathol. 2008. Vol. 17, No. 3. P. 146–155. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.07.009
34. Saji T., Matsuura H., Hasegawa K., et al. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children // Circ J. 2012. Vol. 76, No. 5. P. 1222–1228. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1032
35. Silver R.M. Fetal death // Obstet Gynecol. 2007. Vol. 109, No. 1. P. 153–167. DOI: 10.1097/01.AOG.0000248537.89739.96
36. Silver R.M., Varner M.W., Reddy U., et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence // Am J Obstet Gynecol. 2007. Vol. 196, No. 5. P. 433–444. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.11.041
37. Syridou G., Spanakis N., Konstantinidou A., et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings // J Med Virol. 2008. Vol. 80, No. 10. P. 1776–1782. DOI: 10.1002/jmv.21293
38. Zanconato G., Piazzola E., Caloi E., et al. Clinicopathological evaluation of 59 cases of fetal death // Arch Gynecol Obstet. 2007. Vol. 276. P. 619–623. DOI: 10.1007/s00404-007-0391-8

REFERENCES

1. Altynbaeva GB, Bozhbanbaeva NS, Zheksengul SS. Infektsionnyi faktor kak prichina zabolevaemosti i letal'nosti malovesnykh novorozhdennykh detei. *Pediatriya zhane bala khirurgiyasy*. 2017;(1):36–41. (In Russ.)
2. Antonova TV, Zhevnerova NS. Viral myocarditis: etiology and pathogenesis, problems of diagnostics. *Journal Infectology*. 2013;5(2):13–21. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2013-5-2-13-21
3. Artsybysheva LR. Medical and social peculiarities of methodology and analysis of perinatal death causes in women with extracorporal fertilization. *Social Aspects of Population Health*. 2014;(35):1–10. (In Russ.)
4. Baybarina YN, Sorokina ZK. Outcomes of 22–27 weeks of pregnancy in health care institutions of Russian Federation. *Current Pediatrics*. 2011;10(1):17–20. (In Russ.)
5. Barinova IV. Pathogenesis of antenatal death: phenotypes of fetal losses and tanatogenesis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;(1):68–76. (In Russ.) DOI: 10.17116/rosakush201515168-76
6. Barkun GK, Lysenko IM, Zhuravleva LN, et al. Perinatal'naya tsitomegalovirusnaya infektsiya. *Okhrana materinstva i detstva*. 2018;(2):58–63. (In Russ.)
7. Bezhenar VF, Ivanova LA, Ivanov DO, Krasnogorskaya OL. Amniotic fluid is a marker of the condition of the fetus. Is it so? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(6):5–16. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1365-16
8. Belozertceva EP, Belokrinitskaya TE, Iozefson SA, et al. Confounding factors of the antepartum fetal death. *Far East Medical Journal*. 2014;(4):50–53. (In Russ.)

9. Dzhamankulova FS. Modern views of the influence of perinatal infection on fetus. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana*. 2016;(5):79–83. (In Russ.)
10. Dudina AJ, Tskhay VB, Svirskaya SV, Konovalov VN. The analysis of the index of early neonatal mortality in a regional obstetrics institution of the third level. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2018;(4):63–69. (In Russ.)
11. Evstratov AA, Evgraphov OYu, Yakovlev NV, et al. Intrauterine fetal death: analysis of possible causes and clinical study. *Practical medicine*. 2017;(8):62–64. (In Russ.)
12. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
13. Ivakhnishina NM, Ostrovskaya OV. Cytomegalovirus infection in pregnant women. *Far East Medical Journal*. 2017;(4):99–104. (In Russ.)
14. Ivakhnishina NM, Ostrovskaya OV, Kozharskaya OV, et al. Intrauterine and postnatal infection agents detected in autopsy material of lost low-weight children. *Far East Medical Journal*. 2015;(4):44–47. (In Russ.)
15. Iozefson SA, Belozertceva EP, Belokrinitskaya TE, et al. The analysis of the pregnancy course in women with antepartum fetal death. *Mother and baby in Kuzbass*. 2015;(1):55–58. (In Russ.)
16. Kovalenko BL, Pasternak AE, Pasternak IA. Kliniko-patologoanatomicheskii analiz perinatal'noi smertnosti — metodologicheskie i metodicheskie aspekty, napravleniya sovershenstvovaniya. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2013;(4):86–90. (In Russ.)
17. Konovalov OE, Haritonov AK. Modern trends in perinatal and neonatal mortality in the Moscow region. *RUDN journal of medicine*. 2016;(1):135–139. (In Russ.)
18. Kohno NI, Holms NV. Prenatal diagnostics of congenital heart pathology of infectious genesis. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2018;(13):171–177. (In Russ.)
19. Krasnopolskiy VI, Logutova LS. Modern concept of delivery and perinatal mortality. *Medical Council*. 2014;(9):54–59. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2014-9-54-59
20. Maiorova MV, Tarasjeva AA, Khizhnyak AV. Generalizovannaya vnutriutrobnaya gerpeticheskaya infektsiya. Aktual'nye voprosy neonatologii i pediatrii. *Far East science and practice conferences with international participation*. 2017. P. 80–83. (In Russ.)
21. Makatsariya AD, Chervenak FA, Bitsadze VO. *Beremennost' vysokogo riska*. Moscow: MIA, 2015. 917 p. (In Russ.)
22. Moiseeva KE. Some results of evaluation the dynamics of morbidity in newborns in birth care organizations. Medicine and health care organization. 2019;4(3): 40–47. (In Russ.)
23. Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskii VE, editors. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 1080 p. (In Russ.)
24. Semeniuk LN, Voronkova NM. The role of group B streptococcus in the development of miscarriage of pregnancy and stillbirth. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2019;(1):29–37. (In Russ.)
25. Starodubov VYi, Sukhanova LP, Sychenkov YuG. Reproductive losses as medical social problem in demographic development of Russia. *Social Aspects of Population Health*. 2011;(6):1. (In Russ.)
26. Sukhanova LP, Kuznetsova TV. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia (according to analysis of № 13, 32 statistical forms). *Social Aspects of Population Health*. 2010;(4):11–21. (In Russ.)
27. Taylor-Robinson D, Lamont RF. Mycoplasmas in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;(1):57–67. (In Russ.)
28. Frolova OG, Tokova ZZ. Main indices of the activity of obstetric-and-gynecological service and reproductive health. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;(1):3–5. (In Russ.)
29. Chabanova NB, Khasanova VV, Shevlyukova TP. Antenatal'naya gibel' ploda: prichiny, faktory riska. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2015;1(3–2):60–62. (In Russ.)
30. Shchegolev AI, Tumanova UN, Shuvalova MP, Frolova OG. Gipoksiya kak prichina mertvorozhdaemosti v Rossiiskoi Federatsii. *Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric People*. 2014;(3):96–98. (In Russ.)
31. Shchegolev AI, Mishnev OD, Tumanova UN, Shuvalova MP. Neonatal sepsis as a cause of perinatal mortality in the Russian Federation. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii*. 2016;(5–4):589–594. (In Russ.) DOI: 10.17513/mjpfi.9456
32. Blackwell S, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Maternal and fetal inflammatory responses in unexplained fetal death. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;14(3):151–157. DOI: 10.1080/jmf.14.3.151.157
33. Ottaviani G, Matturri L. Histopathology of the cardiac conduction system in sudden intrauterine unexplained death. *Cardiovasc Pathol*. 2008;17(3):146–155. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.07.009
34. Saji T, Matsuura H, Hasegawa K, et al. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children. *Circ J*. 2012;76(5):1222–1228. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1032
35. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1): 153–167. DOI: 10.1097/01.AOG.0000248537.89739.96
36. Silver RM, Varner MW, Reddy U, et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(5):433–444. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.11.041

37. Syridou G, Spanakis N, Konstantinidou A, et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings. *J Med Virol*. 2008;80(10):1776–1782. DOI: 10.1002/jmv.21293

38. Zanconato G, Piazzola E, Caloi E, et al. Clinicopathological evaluation of 59 cases of fetal death. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276:619–623. DOI: 10.1007/s00404-007-0391-8

◆ Информация об авторах

Виталий Федорович Беженарь — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lida.ivanova@gmail.com

**Лидия Алексеевна Иванова* — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. 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. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

◆ Information about the authors

Vitaly F. Bezhenar — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: E-mail: lida.ivanova@gmail.com

**Lidiia A. Ivanova* — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. 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. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

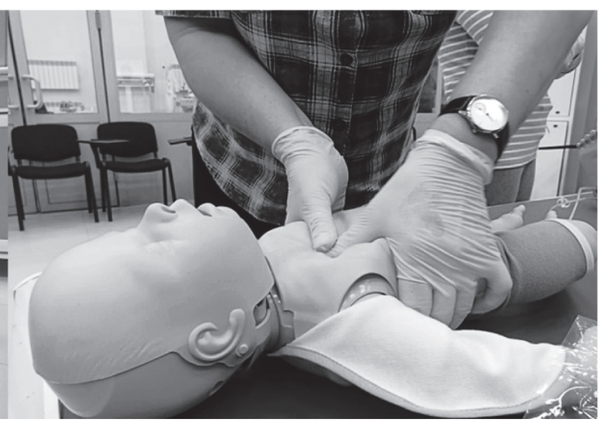
СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.





Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

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/PED14331-41
Научная статья

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *TSPO* И *HIF-1α* КАК ПРЕДИКТОРОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ГИПЕРТЕРМИИ

А.Е. Ким [1], Е.Б. Шустов [2], В.А. Кашуро [3, 4], В.П. Ганапольский [1], Е.Б. Каткова [1]

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Ким А.Е., Шустов Е.Б., Кашуро В.А., Ганапольский В.П., Каткова Е.Б. Экспрессия генов *TSPO* и *HIF-1α* как предикторов резистентности организма к гипертермии // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 31–41. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14331-41

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Один из ключевых транскрипционных регуляторов, определяющих устойчивость организма к гипоксии, — гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1α. Устойчивость организма к гипоксии определяет и устойчивость к другим критически значимым воздействиям (гипертермия, гипотермия, гипербария, ионизирующее излучение, химические вещества и др.). Однако количественной оценки этого влияния в изученной литературе обнаружить не удалось, что послужило основанием для выполнения данного исследования.

Цель — оценить значение уровня экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1α в различных тканях лабораторных животных для повышения устойчивости животных к воздействию экстремальной гипертермии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на беспородных белых лабораторных крысах, полученных из питомника «Рапполово», массой 180–220 г. Предварительно лабораторные крысы были тестированы на индивидуальный уровень устойчивости к гипертермии (40 особей), что позволило сформировать экспериментальные группы из высокоустойчивых и низкоустойчивых к экстремальным воздействиям животных. Устойчивость к гипертермии определяли по скорости нарастания ректальной температуры при 20-минутной воздушной гипертермии (40 °C). Были сформированы 4 группы лабораторных животных (по две с высокой и низкой устойчивостью), половина из которых подвергалась выраженной гипертермии. У всех животных отбирали биологический материал (цельная кровь, плазма, ткани сердца, печени, почек, головного мозга), в котором методом Real-Time-PCR определяли экспрессию генов *HIF-1α* и *TSPO* (ген «домашнего хозяйства»). Из исследуемого материала выделяли тотальную РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля. Статистическую обработку полученных данных осуществляли методом дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты. Установлено, что уровень устойчивости животных к гипертермии определяется их генетическими особенностями. Даже в термокомфортных условиях экспрессия гена *TSPO* животных с высоким уровнем устойчивости к гипертермии с высокой степенью достоверности отличалась от таковой у «низкоустойчивых животных». Анализ реакции системы геномной регуляции на экстремальное воздействие показал, что оно в 1,6–2 раза повышает экспрессию гена *TSPO* во всех тканях, независимо от уровня устойчивости животных. Для гена *HIF-1α* обнаружены аналогичные закономерности, но выраженность их проявлений имеет более существенный (в 1,5–2 раза для термокомфортных условий и в 1,6–2,3 раза для условий гипертермии) и достоверный характер.

Заключение. Основным органом, обеспечивающим высокий уровень устойчивости к гипоксии и гипертермии, связанным с базовой (в условиях термокомфорта) экспрессией *HIF-1α*, является головной мозг. Экспрессия в нем гена *HIF-1α* более чем в 300 раз превышает экспрессию гена *TSPO*. Вторым по значимости органом считается печень. Высокий уровень базовой экспрессии транскрипционного фактора HIF-1α в повседневных (термокомфортных) условиях может быть предиктором высокого уровня устойчивости данного животного к гипертермии.

Ключевые слова: гипертермия; гипоксия-индуцибельный фактор; индивидуальный уровень устойчивости; Real-Time-PCR.

Поступила: 17.04.2023 **Одобрена:** 22.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14331-41
Research Article

EXPRESSION OF *TSPO* AND *HIF-1α* GENES AS PREDICTORS OF THE ORGANISM'S RESISTANCE TO HYPERTHERMIA

Aleksey E. Kim [1], Evgeny B. Shustov [2], Vadim A. Kashuro [3, 4], Vyacheslav P. Ganapolsky [1], Elena B. Katkova [1]

[1] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[2] Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;
[3] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[4] Herzen University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kim AE, Shustov EB, Kashuro VA, Ganapolsky VP, Katkova EB. Expression of *TSPO* and *HIF-1α* genes as predictors of the organism's resistance to hyperthermia. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(3):31–41. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14331-41

ABSTRACT

BACKGROUND: One of the key transcriptional regulators that determine the body's resistance to hypoxia is the hypoxia-inducible factor HIF-1α, the study of the role of which in the body's resistance to extreme influences can justify new directions in medical technologies for its increase. The body's resistance to hypoxia largely determines the resistance to other critically significant influences (hyperthermia, hypothermia, hyperbaria, ionizing radiation, chemicals, etc.). However, it was not possible to find a quantitative assessment of this effect in the literature studied by us, which served as the basis for this study.

AIM: To assess the role of the level of expression of the hypoxia-inducible factor HIF-1α in various tissues of laboratory animals in increasing the resistance of animals to the effects of extreme hyperthermia.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out on outbred white laboratory rats obtained from the Rappolovo nursery weighing 180–220 g. For the study, preliminary laboratory animals were tested for an individual level of resistance to hyperthermia (40 animals), which made it possible to form experimental groups from highly resistant and low resistant to extreme animal influences. The definition of resistance to hyperthermia was carried out by the rate of increase in rectal temperature in animals during 20-minute air hyperthermia (40°C). 4 groups of laboratory animals were formed (2 each with high and low resistance), half of which were exposed to a pronounced adverse effect of hyperthermia. Biological material was taken from all animals (whole blood, plasma, tissues of the heart, liver, kidneys, brain), in which the expression of the *HIF-1α* and *TSPO* genes (housekeeping gene) was determined by the Real-Time-PCR method. Statistical processing of the obtained data was carried out using the ANOVA analysis of variance.

RESULTS: It has been established that the level of resistance of animals to hyperthermia is largely determined by their genetic characteristics. Even under thermocomfort conditions, the expression of the *TSPO* "housekeeping" gene in animals with a high level of resistance to hyperthermia differed with a high degree of reliability from low-resistant animals (in the kidneys, liver, and brain, on average, by 40–60%; in the heart, by 25%). The expression values of this gene, determined in whole blood or plasma, make it possible to differentiate groups of animals according to the level of resistance to hyperthermia. A similar relationship between animals with high and low resistance is also observed in tissues obtained immediately after thermal exposure.

CONCLUSIONS: The main organ that provides a high level of resistance to both hypoxia and hyperthermia associated with the basic (under thermal comfort conditions) expression of *HIF-1α* is the brain. The expression of the hypoxia-inducible factor in it is more than 300 times higher than the expression of the "housekeeping" genes. The second most important organ is the liver, in which *HIF-1α* expression activity is more than 15 times higher than the expression of "housekeeping" genes. Under conditions of hyperthermia, low-resistant animals show a compensatory-adaptive reaction associated with the activation of hypoxic defense mechanisms in blood cells, kidneys, and liver, in the absence of such a reaction in the tissues of the heart and brain. Animals highly resistant to hyperthermia were characterized by a significant (30 times) increase in the relative activity of *HIF-1α* expression mechanisms in blood cells, 2.5 times in liver cells, and a decrease in expression by 25% in the kidneys and almost 2 times in brain tissues. A high level of basal expression of the transcription factor HIF-1α under everyday (thermocomfortable) conditions may be a predictor of a high level of resistance to hyperthermia in a given animal. Probably, to increase the body's resistance to extreme impacts, it is advisable to use medical technologies that increase the level of *HIF-1α* expression in everyday (thermocomfortable) conditions in key tissues — the brain, liver, and myocardium.

Keywords: hyperthermia; hypoxia-inducible factor; individual resistance level; Real-Time-PCR.

Received: 17.04.2023 **Revised:** 22.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

В исследовании активации генной информации, связанной с генами-регуляторами, наиболее широко используется метод сопоставления с экспрессией генов «домашнего хозяйства», которые являются высококонсервативными и стабильными для данного вида животных и их тканей. Часто с этой целью используется ген *TSPO* транслокаторного белка для переноса через митохондриальные мембраны стеролов и других субстратов. Транслокаторный белок, 18 кДа (TSPO), — это трансмембранный полипептид, состоящий в зависимости от вида из 153–169 аминокислот, образующих пять спиральных субъединиц. TSPO локализуется преимущественно на наружной мембране митохондрий стероидпродуцирующих тканей многих органов, однако в наибольшей степени он обнаруживается в тканях, продуцирующих стероиды, таких как ткани надпочечников, гонад и мозга.

В центральной нервной системе TSPO обычно представлен в клетках микроглии и реактивных астроцитов. Как основной компонент наружной мембраны митохондрий TSPO опосредует различные функции митохондрий, в том числе транспорт холестерина и синтез стероидных гормонов, транспорт порфиринов, митохондриальное дыхание, открытие митохондриальных пор, апоптоз и пролиферацию клеток [6]. В ранее выполненной работе [9] было показано, что в условиях критической гипоксии экспрессия TSPO может значительно меняться в зависимости от степени интенсивности воздействий, что делает этот ген особенно интересным в исследованиях по экстремальной медицине.

К настоящему времени известно, что одним из ключевых транскрипционных регуляторов, определяющих устойчивость клеток организма к гипоксии, вне зависимости от ее вида и механизма формирования, является гипоксия-индуцибельный фактор 1 (HIF-1), вовлеченный в индукцию транскрипции генов гликолиза и транспортеров глюкозы, гемопоэза, ангиогенеза, образования оксида азота, антиоксидантной защиты, работы клеток эндотелия, надпочечников, адренорецепторов, ростковых факторов, процессов апоптоза регенерации. Свойства HIF-1 достаточно подробно рассмотрены в ряде обзоров [2, 3, 7, 11, 19, 21]. Необходимо отметить, что к настоящему времени установлена взаимосвязь между HIF и белками теплового шока (БТШ, HSP), необходимость экспрессии HIF не только для адаптации к гипоксии, но и гипертермии, установлено влияние температуры тела на эффективность адаптации к гипоксии [4, 10, 14, 16, 17]. Показано, что температура тела влияет на уровень экспрессии HIF-1, замыкая тем самым регуляторные механизмы перекрестной резистентности организма к экстремальным воздействиям [12].

Указанные данные и результаты, полученные другими исследователями, показывают плейотропную роль HIF в устойчивости клеток к экстремальным воздействиям, а изучение роли этого транскрипционного фактора в устойчивости организма к экстремальным воздействиям может обосновать новые направления в медицинских технологиях ее повышения [8, 20].

Устойчивость организма к гипоксии во многом определяет и устойчивость к другим критически значимым воздействиям (гипертермия, гипотермия, гипербария, ионизирующее излучение, химические вещества и др.) [13, 18, 22]. Однако количественной оценки этого влияния в отношении гипертермии в изученной нами литературе обнаружить не удалось, что послужило основанием для выполнения данного исследования.

Цель — оценить значение уровня экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1α в различных тканях лабораторных крыс для повышения устойчивости животных к воздействию гипертермии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные и их содержание

В исследовании использовали здоровых нелинейных белых крыс-самцов с массой тела на начало исследования 180–220 г, поступивших из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.) в одном привозе, с ветеринарным свидетельством, и прошедших 14-дневный карантин. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Животные содержались в стандартных условиях сертифицированного вивария в клетках по 5–10 голов, при контролируемых условиях окружающей среды (при температуре 22 ± 3 °C и относительной влажности воздуха 30–70 %, световой режим — день/ночь, 12/12). Питание животных осуществлялось полнорационным комбинированным кормом для грызунов, корм и питьевая вода предоставлялись в режиме свободного доступа без ограничений. Уход за животными и их кормление обеспечивали прошедшие специальное обучение сотрудники. Для маркировки крыс использовали спиртовой раствор пикриновой кислоты. Сопоставимость экспериментальных групп обеспечивали рандомизацией животных, признанных годными для включения в исследование.

Исследование выполняли в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации[1] и приказом Минздрава России о правилах надлежащей лабораторной практики[2], согласно утвержденному письменному протоколу, одобренному локальной биоэтической комиссией Научно-клинического центра токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России.

Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели выполнено моделирование экстремальной гипертермии в группах лабораторных животных, достоверно различающихся по уровню устойчивости к заданному воздействию. Для этого прошедшие 14-недельный карантин 40 белых беспородных крыс в фоновом исследовании предварительно тестировались на устойчивость к гипертермии.

Для дифференциации лабораторных животных по уровню тепловой устойчивости в ходе предварительных исследований были проанализированы индивидуальные кривые динамики ректальной температуры крыс при пребывании их в условиях воздействия внешней высокой температуры (вентилируемый термостат, 40 °С, влажность воздуха 37–40 %). В качестве критериальной длительности воздушной гипертермии, существенно влияющей на функциональное состояние животных, но не вызывающей их гибели, был выбран 20-минутный интервал теплового воздействия. При этом животные, для которых была характерна более высокая скорость роста ректальной температуры (0,9–1,1 °С за 20 мин), относились к термонеустойчивым животным, а с более медленным нарастанием ректальной температуры (0,4–0,7 °С за 20 мин) — к термоустойчивым.

Таким образом, по результатам выполнения в фоновом исследовании 20-минутной тепловой нагрузки на основе данных о приросте ректальной температуры были сформированы 4 экспериментальные группы по 6 животных, из них две группы (1 и 3) включали в себя животных с низким уровнем устойчивости к гипертермии, и две (2 и 4) — с высоким уровнем устойчивости к гипертермии животных, в тканях которых как при термокомфортных условиях, так и сразу после завершения 30-минутного теплового воздействия определялись значения экспрессии генов *HIF-1α* и *TSPO* в образцах тканей (плазма, цельная кровь, почки, печень, сердце и головной мозг).

Методика изучения экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1α в ответ на экстремальное воздействие

Сразу же после прекращения теплового воздействия животные выводились из эксперимента методом декапитации, и у них забирались образцы цельной крови, почек, печени, сердца и головного мозга. Пробы замораживались в жидком азоте и хранились до выполнения исследования в низкотемпературном холодильнике при –140 °С. Контролем служили аналогичные животные, помещаемые в работающую термокамеру без герметизации и теплового воздействия («холостой прогон», позволяющий снизить значимость стрессового фактора на животных). Из исследуемого материала выделяли тотальную РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля согласно протоколу производителя к комплекту реагентов для экстракции РНК/ДНК из клинического материала «АмплиПрайм РИБО-сорб» (ИнтерЛабСервис, Москва). Синтез первой цепи кДНК проводили согласно указаниям инструкции «Комплекта реагентов для получения кДНК на матрице РНК РЕВЕРТА-L» (ИнтерЛабСервис, Москва).

Амплификацию с последующим определением уровня экспрессии гена *HIF-1α* крыс проводили методом ПЦР с детекцией накопления продуктов реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR, США) с помощью детектирующего амплификатора CFX-96 (Bio-Rad, США) и специфических праймеров и зондов к гену *HIF-1α* крыс (ДНК-Синтез, Россия). Праймеры для последовательностей *HIF-1α* и *TSPO* (гену «домашнего хозяйства») были подобраны с помощью программы Vector NTI. Последовательности мРНК *HIF-1α* и *TSPO* были взяты в базе данных NCBI GenBank и синтезированы фирмой ООО «ДНК-Синтез», Москва (табл. 1).

Стадию амплификации кДНК *HIF-1α* крыс в режиме реального времени проводили в 25 мкл смеси: ПЦР-буфер (×10) — 700 мМ Трис-HCl, pH 8,6; 25 °С, 166 мМ $(NH_4)_2SO_4$, 25 мМ $MgCl_2$, 0,2 мМ dNTPs, *Taq*-полимераза, на детектирующем амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad, США). Условия проведения амплификации кДНК *HIF-1α* с праймерами HIF-1α_F/HIF-1α_R и зонда Z *HIF-1α*: 95 °С — 15 мин, затем 50 циклов: 95 °С — 30 с, 65 °С — 50 с, 72 °С — 30 с.

Количество исследуемых кДНК (копийных ДНК, полученных из РНК путем обратной транскрипции) в образцах рассчитывали путем определения пороговых циклов ПЦР. Для оценки уровня экспрессии гена *HIF-1α* в качестве стандарта сравнения использовался ген *TSPO*, экспрессия которого

[1] Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р-53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

[2] Приказ Минздрава России от 01 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Таблица 1 / Table 1

Праймеры и зонды для Real-Time PCR
Primers and probes for Real-Time PCR

Исследуемая мишень / Target under study	Олигонуклеотидные праймеры и зонды / Oligonucleotide primers and probes
Ген *HIF-1α* / *HIF-1α* gene	HIF_1a_F: 5-ACTCATCATGACATGTTTACTAAAGGAC-3 HIF_1a_R: 5-TGTCAAACGGAAGATGGCAG-3 Z HIF_1a: 5-ROX-TCACCACAGGACAGTACAGGATGCTTGC-BHQ1-3
Ген «домашнего хозяйства» крысы *TSPO* / *TSPO* rat “housekeeping” gene	TSPO_F: 5-AGGCTGTGGATCTTTCCAGAAC-3 TSPO_R: 5-GGCTGGGCACCAGAGTGA-3 Z TSPO: 5-FAM-CAATCACTATGTCTCAATCCTGGGTACCCG-BHQ1-3

считается стабильной для животного. Нормализация количества изучаемых транскриптов к общему количеству кДНК в пробе проводилась с помощью отношения *HIF-1α/TSPO*.

Критерии соответствия

Критерии включения: беспородные лабораторные крысы-самцы массой на начало исследования 180–210 г, у которых за период наблюдения (карантин 14 дней плюс 12–15 дней после фонового тестирования устойчивости) не выявлены признаки какого-либо заболевания, и рандомизированные по уровню устойчивости к гипертермии в одну из четырех экспериментальных групп по признаку полярности устойчивости организма к экстремальному воздействию.

Критерии невключения: животные, у которых в процессе фонового тестирования устойчивости был выявлен средний (промежуточный) уровень, не позволявший отнести их к категории устойчивых или неустойчивых к гипертермии.

Критерии исключения: животные, у которых во время периода наблюдения были выявлены любые признаки какого-либо заболевания.

Рандомизация животных на группы производилась случайным выборочным методом из сформированных блоков животных с высоким или низким уровнем индивидуальной устойчивости к экстремальному воздействию.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программной среде процессора таблиц Excel с помощью пакета прикладных программ «Анализ данных» методом дисперсионного анализа ANOVA. Различия между группами оценивались по *F*-критерию при уровне значимости $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения экспрессии генов *HIF-1α* и *TSPO* в полярных по уровню устойчивости к гипертермии группах животных представлены в табл. 2–4.

Для финальной оценки экспрессии гена *HIF-1α* было выполнено его нормирование по экспрессии гена «домашнего хозяйства» *TSPO* (табл. 4).

Уровень устойчивости животных к гипертермии в существенной степени определяется их генетическими особенностями. Даже в термокомфортных условиях экспрессия гена «домашнего хозяйства» *TSPO* животных с высоким уровнем устойчивости к гипертермии со значительной степенью достоверности отличается от низкоустойчивых животных (в почках, печени и мозге — в среднем на 40–60 %, в сердце — на 25 %). Важно, что даже значения экспрессии этого гена, определяемого в цельной крови или плазме, позволяет дифференцировать группы животных по уровню устойчивости к гипертермии. Интересно, что аналогичное соотношение между животными с высокой и низкой устойчивостью к гипертермии наблюдается и в тканях, полученных сразу после теплового воздействия. Анализ реакции системы геномной регуляции на тепловое воздействие показал, что гипертермия в 1,6–2 раза повышает экспрессию гена *TSPO* в близкой степени во всех тканях, независимо от уровня устойчивости животных.

Для гена *HIF-1α* обнаружены аналогичные закономерности, но выраженность их проявлений имеет более существенный (в 1,5–2 раза для термокомфортных условий и в 1,6–2,3 раза для условий гипертермии, особенно для ткани печени и почек) и достоверный характер. Однако реакция генных механизмов на гипертермическое воздействие в группах устойчивых и неустойчивых животных не такая однородная (см. рисунок), как было отмечено для гена *TSPO*.

Таблица 2 / Table 2

Экспрессия гена *TSPO* в разных тканях в термокомфортных условиях и после 30-минутного теплового воздействия у животных с разным уровнем устойчивости к гипертермии, тыс. копий, $M \pm m$

Expression of *TSPO* gene in different tissues under thermocomfortable conditions and after 30 minute heat exposure in animals with different levels of resistance to hyperthermia, thousand copies, $M \pm m$

Ткань / Tissue	Термокомфортные условия / Thermal comfort conditions			Гипертермия / Hyperthermia		
	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences
Плазма крови / Blood plasma	2,6 ± 0,6	5,0 ± 0,3	+92 %, $p = 0{,}006$	4,6 ± 0,6	9,2 ± 0,7	+100 %, $p = 0{,}009$
Цельная кровь / Whole blood	142 ± 5	284 ± 4	+99 %, $p = 7 \cdot 10^{-8}$	261 ± 15	500 ± 25	+91 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$
Почки / Kidneys	3240 ± 74	4491 ± 42	+54 %, $p = 5 \cdot 10^{-7}$	4800 ± 400	8249 ± 563	+72 %, $p = 0{,}002$
Печень / Liver	954 ± 35	1314 ± 37	+38 %, $p = 1 \cdot 10^{-4}$	1482 ± 115	2347 ± 172	+58 %, $p = 0{,}004$
Сердце / Heart	2203 ± 51	2780 ± 36	+27 %, $p = 3 \cdot 10^{-5}$	3470 ± 334	3986 ± 303	+15 %, $p = 0{,}29$
Мозг / Brain	235 ± 11	372 ± 11	+58 %, $p = 2 \cdot 10^{-5}$	445 ± 33	813 ± 13	+82 %, $p = 1 \cdot 10^{-4}$

Примечание. Группы животных: НУ — низкоустойчивые к гипоксии, ВУ — высокоустойчивые к гипоксии.
Note. Groups of animals: LR — low resistant to hypoxia, HR — highly resistant to hypoxia.

Таблица 3 / Table 3

Экспрессия гена *HIF-1α* в разных тканях в термокомфортных условиях и после воздействия гипертермии у животных с разным уровнем устойчивости к тепловому воздействию, тыс. копий, $M \pm m$

Expression of *HIF-1α* gene in different tissues under thermally comfortable conditions and after exposure to hyperthermia in animals with different levels of heat resistance, thousand copies, $M \pm m$

Ткань / Tissue	Термокомфортные условия / Thermal comfort conditions			Гипертермия / Hyperthermia		
	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences
Плазма крови / Blood plasma	0,7 ± 0,1	5,8 ± 0,4	+782 %, $p = 1 \cdot 10^{-4}$	0,7 ± 0,1	23,2 ± 1,7	+3158 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$
Цельная кровь / Whole blood	114 ± 6	347 ± 23	+204 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$	653 ± 62	12960 ± 981	+1886 %, $p = 2 \cdot 10^{-4}$
Почки / Kidneys	1989 ± 47	6029 ± 51	+203 %, $p = 4 \cdot 10^{-4}$	4454 ± 205	7432 ± 363	+67 %, $p = 3 \cdot 10^{-4}$
Печень / Liver	12106 ± 462	23318 ± 1575	+93 %, $p = 0{,}001$	61568 ± 8442	104330 ± 2974	+69 %, $p = 0{,}005$
Сердце / Heart	5304 ± 262	9348 ± 125	+76 %, $p = 2 \cdot 10^{-5}$	6732 ± 246	15029 ± 928	+123 %, $p = 6 \cdot 10^{-4}$
Мозг / Brain	53631 ± 2023	112998 ± 1646	+111 %, $p = 3 \cdot 10^{-8}$	80531 ± 5350	144041 ± 38251	+79 %, $p = 0{,}17$

Примечание. Группы животных: НУ — низкоустойчивые к гипоксии, ВУ — высокоустойчивые к гипоксии.
Note. Groups of animals: LR — low resistant to hypoxia, HR — highly resistant to hypoxia.

Таблица 4 / Table 4

Уровень экспрессии гена *HIF-1α* в разных тканях в термокомфортных условиях и после теплового воздействия у животных с разным уровнем устойчивости к гипертермии, нормированный по активности гена *TSPO*, отн. ед., $M \pm m$
The expression level of *HIF-1α* gene in different tissues under thermocomfortable conditions and after thermal exposure in animals with different levels of resistance to hyperthermia, normalized by *TSPO* gene activity, relative units, $M \pm m$

Ткань / Tissue	Термокомфортные условия / Thermal comfort conditions			Гипертермия / Hyperthermia		
	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences	НУ / LR	ВУ / HR	различия / differences
Плазма крови / Blood plasma	0,28 ± 0,04	1,17 ± 0,07	+311 %, $p = 4 \cdot 10^{-5}$	0,16 ± 0,01	2,62 ± 0,24	+1536 %, $p = 5 \cdot 10^{-4}$
Цельная кровь / Whole blood	0,81 ± 0,06	1,22 ± 0,07	+52 %, $p = 0{,}002$	2,52 ± 0,26	26,48 ± 3,02	+949 %, $p = 0{,}001$
Почки / Kidneys	0,62 ± 0,03	1,21 ± 0,01	+96 %, $p = 4 \cdot 10^{-6}$	0,94 ± 0,06	0,91 ± 0,05	–3 %, $p = 0{,}71$
Печень / Liver	12,7 ± 0,2	17,8 ± 1,3	+40 %, $p = 0{,}02$	42,3 ± 6,2	45,2 ± 2,9	+7 %, $p = 0{,}69$
Сердце / Heart	2,40 ± 0,08	3,34 ± 0,05	+39 %, $p = 3 \cdot 10^{-5}$	2,05 ± 0,31	3,83 ± 0,30	+86 %, $p = 0{,}003$
Мозг / Brain	228 ± 7	304 ± 8	+33 %, $p = 1 \cdot 10^{-4}$	184 ± 14	177 ± 47	–3 %, $p = 0{,}90$

Примечание. Группы животных: НУ — низкоустойчивые к гипоксии, ВУ — высокоустойчивые к гипоксии.
Note. Groups of animals: LR — low resistant to hypoxia, HR — highly resistant to hypoxia.

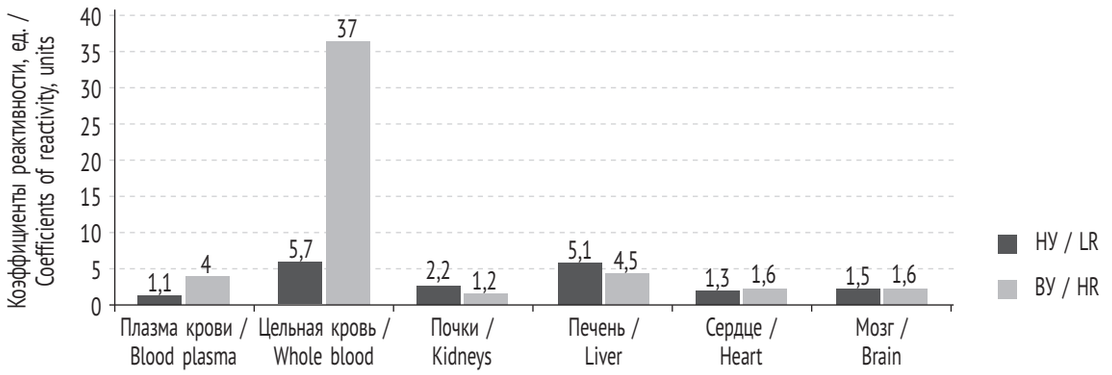


Рисунок. Коэффициенты реактивности на тепловое воздействие экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1α в разных тканях в группах высоко- и низкоустойчивых животных (ВУ и НУ соответственно)

Figure. Coefficients of reactivity to thermal effects of the expression of the hypoxia-inducible factor HIF-1α in different tissues in groups of high- and low-resistant animals (RT and RL, respectively)

Обращает на себя внимание тот факт, что для низкоустойчивых к гипертермии животных накопление фрагментов HIF-1α в тесте ПЦР выше, чем для высокоустойчивых (за исключением плазмы и цельной крови, для которой у высокоустойчивых животных реактивность на гипертермию была более высокой).

При анализе литературных источников нам не удалось найти работ, решающих в прямой постановке аналогичные задачи. Однако имеются публикации, позволяющие предположить механизм влияния высокого уровня экспрессии *HIF-1α* на переносимость экстремальных воздействий. Среди них можно выявить несколько групп механизмов, основным из которых является стабилизация митохондриальных функций и энергопродукции. Так, в работе [15] показана способность *HIF-1α* в большей степени активизировать гликолиз у генетически более устойчивых к гипоксии организмов. Такая активация происходила с использованием сигнального пути mTORC1/eIF4E, а для тканей головного мозга сопровождалась повышенной экспрессией

транспортера фруктозы GLUT5 и кетогексокиназы, что свидетельствует об активном вовлечении утилизации фруктозы в качестве резервного источника энергии. Доказана активация альтернативного гликолизу пути утилизации глюкозы с генерацией восстановленных эквивалентов и фосфорибозы — пентозофосфатного метаболического шунта, устойчивого к влиянию к гипоксии и митохондриальным дисфункциям, так как его реакции осуществляются на мембранах эндоплазматического ретикулума клеток [1].

Второй универсальный механизм влияния повышенной экспрессии *HIF* на устойчивость животных к экстремальным воздействиям — снижение скорости апоптоза клеток, индуцированного экстремальным воздействием (гипертермией, в частности). Показано, что у термоустойчивых животных индукция апоптоза идет медленнее, а уровень экспрессии *HIF* при этом является достоверно более высоким [10].

Третий универсальный механизм касается не столько механизмов энергопродукции, дефицитной для экстремальных состояний, сколько механизмов нейроадаптации, стабилизации функций нейронов при неблагоприятных воздействиях. Этот механизм раскрыт, в частности, в работе [5].

Представленные данные свидетельствуют, что основным органом, обеспечивающим высокий уровень устойчивости к гипертермии, связанный с базовой (в условиях термокомфорта) экспрессией *HIF-1α*, является головной мозг. Экспрессия в нем гипоксия-индуцибельного фактора более чем в 300 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства». Вторым по значимости органом служит печень, активность экспрессии в которой *HIF-1α* более чем 15 раз превышает экспрессию генов «домашнего хозяйства».

Выявленные особенности могут свидетельствовать, что принципиальные механизмы повышения устойчивости к тепловому воздействию для организмов со сниженным уровнем устойчивости могут протекать за счет активации экспрессии трансляционного фактора HIF-1α во всех органах и тканях, а также о наличии особых механизмов компенсаторно-приспособительных реакций на гипертермию в группе высокоустойчивых животных.

Важным является тот факт, что высокий уровень базовой экспрессии транскрипционного фактора HIF-1α в повседневных (термокомфортных) условиях может быть предиктором высокого уровня устойчивости данного животного к гипертермии.

Вероятно, для повышения устойчивости организма к экстремальным воздействиям целесообразно использовать медицинские технологии, повышающие уровень экспрессии *HIF-1α* в повседневных (нормоксических, термокомфортных) условиях в ключевых тканях — головном мозге, печени, миокарде.

ВЫВОДЫ

1. В условиях гипертермии у низкоустойчивых животных отмечается компенсаторно-приспособительная реакция, связанная с активацией механизмов гипоксической защиты в клетках крови, почках и печени, при отсутствии такой реакции в тканях сердца и мозга.

2. Для высокоустойчивых к гипертермии животных характерным являлось существенное (в 30 раз) повышение относительной активности механизмов экспрессии *HIF-1α* в клетках крови, в 2,5 раза — в клетках печени, и снижение экспрессии на 25 % в почках и практически в 2 раза — в тканях головного мозга.

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 заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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 study was not supported by any external sources of funding.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ветровой О.В. Роль HIF1-зависимой регуляции пентозофосфатного пути в обеспечении реакций мозга на гипоксию: автореф. дис. … канд. биол. наук. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет, 2018.
2. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В. Роль HIF-фактора, индуцируемого гипоксией, в механизмах старения // Биохимия. 2022. Т. 87, № 9. С. 1277–1300. DOI: 10.31857/S0320972522090081
3. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF):

структура, функции и генетический полиморфизм // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 7. С. 723–728. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728
4. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции // Биологические мембраны. 2012. Т. 29, № 4. С. 238–252.
5. Любимов А.В., Хохлов П.П. Участие HIF-1 в механизмах нейроадаптации к острому стрессогенному воздействию // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 2. С. 183–188. DOI: 10.17816/rcf192183-188
6. Мокров Г.В., Деева О.А., Яркова М.А., и др. Транслокаторный белок TSPO 18 кДа и его лиганды: перспективный подход к созданию новых нейропсихотропных средств // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018. № 4. С. 3–27. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10026
7. Поправка Е.С., Линькова Н.С., Трофимова С.В., Хавинсон В.Х. HIF-1 — маркер возрастных заболеваний, ассоциированных с гипоксией тканей // Успехи современной биологии. 2018. Т. 138, № 3. С. 259–272. DOI: 10.7868/S0042132418030043
8. Серебровская Т.В. Новая стратегия в лечении болезней: гипоксия-индуцируемый фактор // Вестник Международной академии наук (Русская секция). 2006. № 1. С. 29–31.
9. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С., и др. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1α как критерий развития гипоксии тканей // Биомедицина. 2015. № 4. С. 4–15.
10. Huang B.-J., Cheng X.-s. Effect of hypoxia inducible factor-1α on thermotolerance against hyperthemia induced cardiomyocytes apoptosis // Chinese J Cardiol. 2013. Vol. 41, No. 9. P. 785–789.
11. Ke Q., Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) // Mol Pharmacol. 2006. Vol. 70, No. 5. P. 1469–1480. DOI: 10.1124/mol.106.027029
12. Kletkiewicz H., Hyjek M., Jaworski K., et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1α in rat brain after perinatal anoxia: role of body temperature // Int J Hyperth. 2018. Vol. 34, No. 6. P. 824–833. DOI: 10.1080/02656736.2017.1385860
13. Lee T.-K., Kim D.W., Sim H., et al. Hyperthermia accelerates neuronal loss differently between the hippocampal CA1 and CA2/3 through different HIF-1α expression after transient ischemia in gerbils // Int J Mol Med. 2022. Vol. 49, No. 4. ID55. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5111
14. Leiser S.F., Begun A., Kaeberlein M. HIF-1 modulates longevity and healthspan in a temperature-dependent manner // Aging Cell. 2011. Vol. 10, No. 2. P. 318–326. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00672.x
15. Lin J., Fan L., Han Y., et al. The mTORC1/eIF4E/HIF-1α pathway mediates glycolysis to support brain hypoxia resistance in the Gansu Zocor, *Eospalax cansus* // Front Physiol. 2021. Vol. 12. ID626240. DOI: 10.3389/fphys.2021.626240
16. Maloyan A., Eli-Berchoer L., Semenza G.L., et al. HIF-1α-targeted pathways are activated by heat acclimation and contribute to acclimation-ischemic cross-tolerance in the heart // Physiol Genomics. 2005. Vol. 23, No. 1. P. 79–88. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00279.2004
17. Minet E., Mottet D., Michel G., et al. Hypoxia-induced activation of HIF-1: Role of HIF-1α-Hsp90 interaction // FEBS Lett. 1999. Vol. 460, No. 2. P. 251–256. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01359-9
18. Moon E.J., Sonveaux P., Porporato P.E., et al. NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species production activates hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) via the ERK pathway after hyperthermia treatment // PNAS USA. 2010. Vol. 107, No. 47. P. 20477–20482. DOI: 10.1073/pnas.1006646107
19. Pugh C.W. Modulation of the hypoxic response. Hypoxia / ed. by R.C. Roach, P.H. Hackett, P.D. Wagner. New York: Springer, 2016. P. 259–271. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_18
20. Semenza G.L. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors // Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019. Vol. 59, No. 1. P. 379–403. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021637
21. Semenza G.L. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1 // Biochem Pharmacol. 2002. Vol. 64, No. 5–6. P. 993–998. DOI: 10.1016/S0006-2952(02)01168-1
22. Wang L., Jiang M., Duan D., et al. Hyperthermia-conditioned OECs serum-free-conditioned medium induce NSC differentiation into neuron more efficiently by the upregulation of HIF-1 alpha and binding activity // Transplantation. 2014. Vol. 97, No. 12. P. 1225–1232. DOI: 10.1097/TP.0000000000000118

REFERENCES

1. Vetrovoi OV. *Rol' HIF1-zavisimoi regulyatsii pentozofosfatnogo puti v obespechenii reaktsii mozga na gipoksiyu* [dissertation abstract]. Saint Petersburg: SPbSU, 2018. (In Russ.)
2. Dzhalilova DSh, Makarova OV. Rol' HIF-faktora, indutsiruemogo gipoksiei, v mekhanizmakh stareniya. *Biochemistry (Moscow)*. 2022;87(9):1277–1300. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0320972522090081
3. Zhukova AG, Kazitskaya AS, Sazontova TG, Mikhailova NN. Hypoxia-inducible factor (HIF): structure, function and genetic polymorphism. *Hygiene and Sanitation*. 2019;98(7):723–728. (In Russ.) DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-723-728
4. Luk'yanova LD, Kirova YuI, Sukoyan GV. Signal'nye mekhanizmy adaptatsii k gipoksii i ikh rol' v sistemnoi regulyatsii. *Biologiceskie membrany*. 2012;29(4): 238–252. (In Russ.)

5. Lyubimov AV, Khokhlov PP. Participation of HIF-1 in the mechanisms of neuroadaptation to acute stressful exposure. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):183–188. (In Russ.) DOI: 10.17816/rcf192183-188
6. Mokrov GV, Deeva OA, Yarkova MA, et al. Translocator protein TSPO 18 kDa and its ligands: a promising approach to the creation of new neuropsychotropic drug. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;(4):3–27. (In Russ.) DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10026
7. Popravka ES, Linkova NS, Trofimova SV, Khavinson VKh. HIF-1 is a marker of age-related diseases associated with tissue hypoxia. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2018;138(3):259–272. (In Russ.) DOI: 10.7868/S0042132418030043
8. Serebrovskaya TV. New strategy in treatment of diseases: hypoxia — inducible factor. *Herald of the International Academy of Science. Russian Section*. 2006;(1):29–31. (In Russ.)
9. Shustov EB, Karkischenko NN, Dulya MS, et al. The expression of hypoxia-inducible factor HIF1α as a criterion for the development of tissue hypoxia. *Biomedicine*. 2015;(4):4–15. (In Russ.)
10. Huang B-J, Cheng X-s. Effect of hypoxia inducible factor-la on thermotolerance against hyperthemia induced cardiomyocytes apoptosis. *Chinese J Cardiol*. 2013;41(9):785–789.
11. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*. 2006;70(5):1469–1480. DOI: 10.1124/mol.106.027029
12. Kletkiewicz H, Hyjek M, Jaworski K, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1α in rat brain after perinatal anoxia: role of body temperature. *Int J Hyperth*. 2018;34(6):824–833. DOI: 10.1080/02656736.2017.1385860
13. Lee T-K, Kim DW, Sim H, et al. Hyperthermia accelerates neuronal loss differently between the hippocampal CA1 and CA2/3 through different HIF-1α expression after transient ischemia in gerbils. *Int J Mol Med*. 2022;49(4):55. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5111
14. Leiser SF, Begun A, Kaeberlein M. HIF-1 modulates longevity and healthspan in a temperature-dependent manner. *Aging Cell*. 2011;10(2):318–326. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00672.x
15. Lin J, Fan L, Han Y, et al. The mTORC1/eIF4E/HIF-1α pathway mediates glycolysis to support brain hypoxia resistance in the Gansu Zocor, *Eospalax cansus*. *Front Physiol*. 2021;12:626240. DOI: 10.3389/fphys.2021.626240
16. Maloyan A, Eli-Berchoer L, Semenza GL, et al. HIF-1α-targeted pathways are activated by heat acclimation and contribute to acclimation-ischemic cross-tolerance in the heart. *Physiol Genomics*. 2005;23(1):79–88. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00279.2004
17. Minet E, Mottet D, Michel G, et al. Hypoxia-induced activation of HIF-1: Role of HIF-1α-Hsp90 interaction. *FEBS Lett*. 1999;460(2):251–256. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01359-9
18. Moon EJ, Sonveaux P, Porporato PE, et al. NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species production activates hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) via the ERK pathway after hyperthermia treatment. *PNAS USA*. 2010;107(47):20477–20482. DOI: 10.1073/pnas.1006646107
19. Pugh CW. Modulation of the hypoxic response. In: Roach RC, Hackett PH, Wagner PD, editors. *Hypoxia*. New York: Springer, 2016. P. 259–271. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_18
20. Semenza GL. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59(1) 379–403. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021637
21. Semenza GL. Signal transduction to hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Pharmacol*. 2002;64(5–6):993–998. DOI: 10.1016/S0006-2952(02)01168-1
22. Wang L, Jiang M, Duan D, et al. Hyperthermia-conditioned OECs serum-free-conditioned medium induce NSC differentiation into neuron more efficiently by the upregulation of HIF-1 alpha and binding activity. *Transplantation*. 2014;97(12):1225–1232. DOI: 10.1097/TP.0000000000000118

◆ Информация об авторах

**Алексей Евгеньевич Ким* — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4591-2997; e-mail: alexpann@mail.ru

◆ Information about the authors

**Aleksey E. Kim* — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4591-2997; e-mail: alexpann@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Евгений Борисович Шустов — д-р мед. наук, профессор, гл. научн. сотр. ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5895-688X;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Вадим Анатольевич Кашуро — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7892-0048;
e-mail: kashuro@yandex.ru

Вячеслав Павлович Ганапольский — полковник медицинской службы, д-р мед. наук, врио заведующего кафедрой фармакологии. ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7685-5126;
e-mail: ganvp@mail.ru

Елена Борисовна Каткова — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии. ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: elenaelenakatkova@mail.ru

◆ Information about the authors

Evgeny B. Shustov — MD, PhD. Dr. Med. Sci., Professor, Chief Researcher. Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5895-688X;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Vadim A. Kashuro — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen University, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7892-0048;
e-mail: kashuro@yandex.ru

Vyacheslav P. Ganapolsky — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Colonel of the Medical Service, Acting Head of the Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7685-5126;
e-mail: ganvp@mail.ru

Elena B. Katkova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
E-mail: elenaelenakatkova@mail.ru

Мария Кадаш

КУРГАНСКИЙ ДНЕВНИК

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



Книга представляет собой дневник, рассказывающий о маленькой девочке Марике и ее маме, жизнь которых удивительным образом пересеклась с гением ортопедии Гавриилом Абрамовичем Илизаровым, о его врачебной деятельности, которую он вел с необыкновенным человеколюбием, верой, фанатизмом и неутомимостью. Читатель узнает, как Г.А. Илизаров относился к людям, которые жили или работали в больнице, сумеет проследить за происходившими из года в год переменами.

В издании запечатлены произошедшие в России важные исторические события, которые оказали судьбоносное влияние на весь мир.

Читатель, который окажет доверие неизвестному имени и возьмет в руки «Курганский дневник» Марии Кадаш, получит необыкновенное впечатление. Особый интерес придают дневнику гуманизм, мировидение и жизненная позиция его автора.

Валерия Надра,
журналист и критик

Эта книга является прекрасным примером способности человека выковывать ценности из своих испытаний. Как писал Ласло Немет, разумный человек сумеет создать творческую мастерскую даже в сарае. Пример Марии Кадаш убедительно показывает, как писание дневника и ответственность интеллектуала помогали ей вести нечеловеческую борьбу, выпавшую на ее долю. Это один из уроков, который косвенно помогает осознать эта книга.

Доктор Эндре Цейзель,
врач-генетик

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14343-50
Научная статья

ВЛИЯНИЕ ЭПШТЕЙНА – БАРР-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ НА ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНУЮ СИСТЕМУ У ДЕТЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.В. Федорова, Т.В. Брус, А.Г. Васильев, В.Н. Тимченко, С.Л. Баннова,
Н.С. Тагиров, А.В. Васильева

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

Для цитирования: Федорова А.В., Брус Т.В., Васильев А.Г., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Тагиров Н.С., Васильева А.В. Влияние Эпштейна – Барр-ассоциированной инфекции на гипофизарно-тиреоидную систему у детей в различные периоды заболевания // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 43–50. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14343-50

АННОТАЦИЯ

Актуальность. В последние годы отмечается возрастание интереса к инфекционному мононуклеозу, вызванному вирусом Эпштейна – Барр. Вирус Эпштейна – Барр обладает тропизмом к ретикулярной и лимфоидной тканям, не элиминирует из организма и вызывает иммунопатологический процесс, в который вовлекается и эндокринная система. Определение тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) и тиреотропного гормона — наиболее широко используемые диагностические тесты для оценки функции щитовидной железы.

Цель — изучить изменение уровня T_3, T_4 и тиреотропного гормона у детей различного пола и возраста в период разгара и реконвалесценции инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 94 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет, среди них от 1 до 5 лет — 22 %, от 5 до 10 лет — 39 %, от 10 до 15 лет — 27 %, от 15 до 17 лет — 12 %, с диагнозом «вирус Эпштейна – Барр – мононуклеоз, средняя степень тяжести». Диагноз выставлен на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных. Исследования, подтверждающие диагноз, проведены в лаборатории Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Помимо рутинных обследований (клинический минимум), определения титров антител M- и G- к вирусу Эпштейна – Барр, выявления генома в крови методом полимеразной цепной реакции проведено определение уровня T_3, T_4, тиреотропного гормона методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови.

Результаты. Зарегистрированы закономерные изменения средних значений концентрации T_3 и у девочек, и у мальчиков всех трех возрастных групп: концентрация T_3, T_4 в периоде разгара болезни была снижена по сравнению с периодом реконвалесценции. Зарегистрированы выраженные изменения концентрации тиреотропного гормона и у девочек, и у мальчиков всех трех возрастных групп: концентрация в периоде разгара болезни была несколько снижена по сравнению с периодом реконвалесценции у мальчиков и повышена по сравнению с периодом реконвалесценции у девочек.

Выводы. Выявлены изменения уровней T_3, T_4 и тиреотропного гормона у детей в период разгара инфекционного мононуклеоза, зависящие от тяжести заболевания, наличия и характера осложнений: динамика показателей T_3, T_4, ТТГ в период разгара и реконвалесценции при инфекционном мононуклеозе у детей зависит от тяжести заболевания, наличия и характера осложнений.

Ключевые слова: дети; инфекционный мононуклеоз; вирус Эпштейна – Барр; тироксин; трийодтиронин; тиреотропный гормон.

Поступила: 14.04.2023 **Одобрена:** 15.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14343-50
Research Article

THE INFLUENCE OF EPSTEIN–BARR-ASSOCIATED INFECTION UPON PITUITARY-THYROID SYSTEM IN CHILDREN AT DIFFERENT PERIODS OF THE DISEASE

Anna V. Fedorova, Tatiana V. Brus, Andrei G. Vasiliev, Vladimir N. Timchenko, Svetlana L. Bannova, Nair S. Tagirov, Anna V. Vasilieva
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Fedorova AV, Brus TV, Vasiliev AG, Timchenko VN, Bannova SL, Tagirov NS, Vasilieva AV. The influence of Epstein–Barr-associated infection upon pituitary-thyroid system in children at different periods of the disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):43–50. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14343-50

ABSTRACT

BACKGROUND: The interest in infectious mononucleosis caused by the Epstein–Barr virus (EBV) is currently apparent. Epstein–Barr virus reaches tropism for reticular and lymphoid tissues, does not eliminate from the body and causes an immunopathological process in which the endocrine system develops. Thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3), and thyroid-stimulating hormone determinations are the most widely used diagnostic tests to assess thyroid function.

AIM: To study changes in T_3, T_4, thyroid-stimulating hormone in children of older sex and age at the height and convalescence of infectious mononucleosis, the period of Epstein–Barr virus.

MATERIALS AND METHODS: Under the supervision of the child were 94 aged from 1 to 17 years, among them from 1 to 5 years – 22%, from 5 to 10 years — 39%, from 10 to 15 years — 27%, from 15 to 17 years — 12% , diagnosed with Epstein–Barr virus – mononucleosis, moderate severity. The diagnosis was made on the basis of clinical, anamnestic and laboratory data. The studies leading to the diagnosis were carried out in the laboratory of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University. In addition to routine settings (clinical minimum), detection of M- and G- antibodies to Epstein–Barr virus, detection of the genome in the blood by PCR, determination of the levels of T_3, T_4, thyroid-stimulating hormone by enzyme-linked immunosorbent assay in blood serum.

RESULTS: Regular changes in T_3 concentrations were registered in both girls and boys of all three age groups: the concentration of T_3, T_4 in the period of the peak of the disease was reduced compared to the period of convalescence. Significant changes in thyroid-stimulating hormone were registered in girls and boys of all three age groups: the concentration of thyroid-stimulating hormone during the peak of the disease slightly decreased compared to the period of convalescence in boys and increased compared to the period of convalescence in girls.

CONCLUSIONS: The changes in the levels of T_3, T_4, thyroid-stimulating hormone in children during the peak of infectious mononucleosis depends on the severity of the disease, the presence and nature of complications.

Keywords: children; infectious mononucleosis; Epstein–Barr virus; thyroxine; triiodothyronine; thyroid-stimulating hormone.

Received: 14.04.2023 **Revised:** 15.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ). Этот вирус реплицируется в основном в В-лимфоцитах, но может быть обнаружен и в эпителиальных клетках глотки и околоушных протоков. Типичные признаки и симптомы включают лихорадку, лимфаденопатию и герпетическую ангину [15, 19, 20].

Согласно современным данным, нейроэндокринная и тимико-лимфатическая системы в онто- и филогенезе составляют основу гомеостаза, что подтверждает теорию о возможности эндокринной регуляции иммуногенеза. В соответствии с этой концепцией гормоны рассматриваются как факторы, активно действующие на иммунный статус организма. В результате гормонального воздействия развиваются потенциальные возможности лимфоидных клеток в направлении их специфической дифференцировки [11, 14, 16, 17].

В связи с попаданием ВЭБ в лимфоидные клетки происходят структурные изменения, охватывающие все звенья иммунной системы [5, 9, 14, 16, 21]. Иммунные нарушения при ИМ носят комплексный характер, они затрагивают как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, что и обусловливает полиморфизм клинических проявлений при данном заболевании [3, 4, 6, 8].

До сих пор отсутствуют данные о функциональном состоянии гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-надпочечниковой систем у детей и подростков, больных ИМ, о роли желез внутренней секреции в регуляции иммуногенеза при данном заболевании. Между тем изучение состояния и взаимосвязи эндокринной и иммунной систем при ИМ даст информацию, необходимую для дифференциальной диагностики, прогнозирования течения и исходов заболевания.

Цель — изучение изменения уровня тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) и тиреотропного гормона (ТТГ) у детей различного пола и возраста в период разгара и реконвалесценции ИМ, вызванного ВЭБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 94 пациента в возрасте от 1 года до 17 лет на первые-третьи сутки от начала заболевания ИМ и через 30 дней после выздоровления. Исследования, подтверждающие диагноз ИМ, проведены в лаборатории СПбГПМУ с помощью полимеразной цепной реакции и определения титров антител М- и G- к ВЭБ. Больным в первые трое суток от начала ИМ и через 30 дней после выздоровления определяли уровень T_3, T_4, ТТГ методом иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрации T_3, T_4, ТТГ в сыворотке крови измеряли у детей от 1 до 16 лет, больных инфекционным ВЭБ — мононуклеозом в период разгара болезни и в период реконвалесценции. Все средние результаты исследования сравнивали у групп, разделенных по половому признаку (девочки/мальчики) и по возрасту (1–5, 6–10, 11–16 лет). Как оказалось, и средняя концентрация T_3, и индивидуальные результаты у отдельных пациентов ни в период разгара, ни в период реконвалесценции не выходили за пределы возрастной нормы. Тем не менее практически во всех группах в той или иной степени концентрация T_3 в период разгара ниже, чем в период реконвалесценции (у девочек в возрастной группе от 1 до 5 лет — $2{,}60 \pm 0{,}30$ против $3{,}03 \pm 0{,}33$ пмоль/л, от 6 до 10 лет — $2{,}26 \pm 0{,}16$ против $2{,}41 \pm 0{,}18$ пмоль/л, от 11 до 16 лет — $2{,}41 \pm 0{,}14$ против $2{,}31 \pm 0{,}20$ пмоль/л). При этом у девочек во всех возрастных группах достоверных различий установить не удалось.

У мальчиков в группах от 6 до 10 лет и от 11 до 16 лет различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона в группе от 6 до 10 лет $Z = -2{,}201$, в группе от 11 до 16 лет — $Z = -2{,}366$), в группе от 1 до 5 лет достоверного различия установить не удалось, тем не менее выявлена значительная тенденция к снижению концентрации T_3 в период разгара болезни (рис. 1).

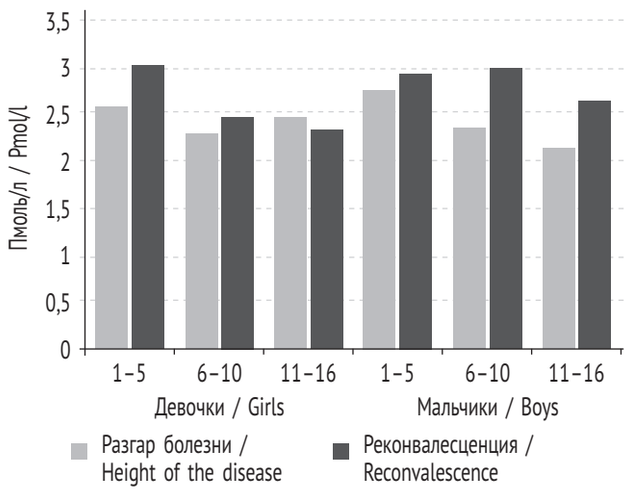


Рис. 1. Динамика уровня трийодтиронина (T_3) в период разгара и реконвалесценции заболевания вирусом Эпштейна – Барр у детей различных возрастных групп.

Fig. 1. Dynamics of triiodothyronine (T_3) levels during the peak and convalescence of Epstein–Barr virus diseases in children of different age groups.

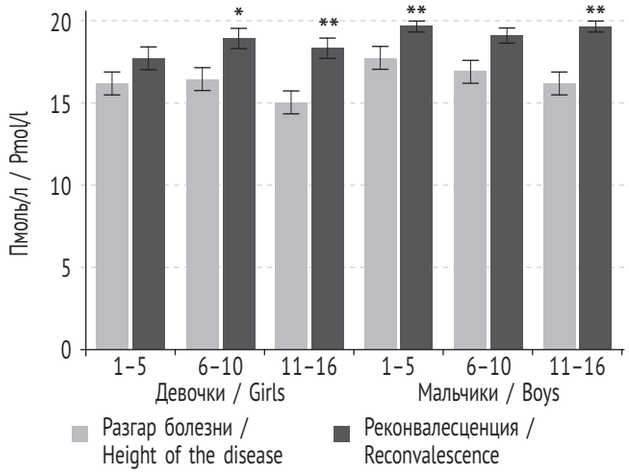


Рис. 2. Динамика уровня тироксина (T_4) в период разгара и реконвалесценции заболевания вирусом Эпштейна – Барр у детей различных возрастных групп. *Отличия от группы «Реконвалесценция» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$); **отличия от группы «Реконвалесценция» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,01$)

Fig. 2. Dynamics of thyroxine (T_4) levels during the peak and convalescence of EBV diseases in children of different age groups. *Difference from the "Reconvalescence" group at the established detection level ($p < 0.05$); **difference from the "Reconvalescence" group at the established detection level ($p < 0.01$)

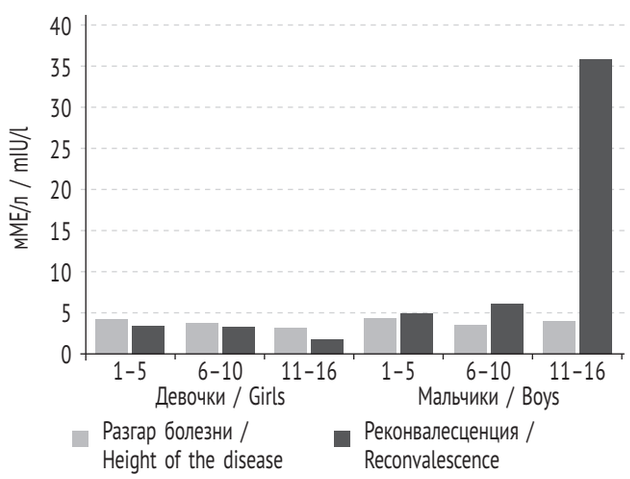


Рис. 3. Динамика уровня тиреотропного гормона в период разгара и реконвалесценции заболевания вирусом Эпштейна – Барр у детей различных возрастных групп.

Fig. 3. Dynamics of TSH levels (mIU/l) during the peak and convalescence of EBV diseases in children of different age groups.

Концентрация T_4 и индивидуальные результаты у отдельных пациентов ни в период разгара, ни в период реконвалесценции не выходили за пределы возрастной нормы. Тем не менее практически во всех группах в той или иной степени концентрация T_4 в период разгара ниже, чем в период реконвалесценции (у девочек в возрастной группе от 1 до 5 лет — $16,58 \pm 0,91$ против $18,17 \pm 0,84$ пмоль/л, от 6 до 10 лет — $16,91 \pm 0,91$ против $18,95 \pm 0,84$ пмоль/л, от 11 до 16 лет — $15,01 \pm 0,79$ против $18,35 \pm 0,63$ пмоль/л). При этом у девочек в группе от 11 до 16 лет это различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона $Z = -2,521$), а в группе от 1 года до 5 лет достоверных различий установить не удалось, однако имелась четкая тенденция к снижению концентрации T_4 в период разгара болезни.

У мальчиков в возрастных группах от 1 до 5 лет и от 11 до 16 лет различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона в группе от 1 до 5 лет $Z = -2,380$, в группе от 11 до 16 лет $Z = -2,521$), в группе от 6 до 10 лет достоверного различия установить не удалось, однако выявлена явная тенденция к снижению концентрации тироксина в период разгара болезни (рис. 2).

Концентрация ТТГ и индивидуальные результаты у отдельных пациентов ни в период разгара, ни в период реконвалесценции не выходили за пределы возрастной нормы. Тем не менее во всех группах девочек в той или иной степени концентрация ТТГ в период разгара выше, чем в период реконвалесценции (у девочек в возрастной группе от 1 до 5 лет — $4,33 \pm 1,36$ против $4,01 \pm 0,54$ мМЕ/л, от 6 до 10 лет — $3,97 \pm 0,59$ против $3,80 \pm 0,75$ мМЕ/л, от 11 до 16 лет — $3,68 \pm 0,76$ против $2,61 \pm 0,35$ мМЕ/л). При этом у девочек во всех трех возрастных группах достоверных различий установить не удалось, однако имелась четкая тенденция к повышению концентрации ТТГ в период разгара болезни (рис. 3).

У мальчиков в возрастной группе от 6 до 10 лет различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона $Z = -2,221$), в группах от 1 до 5 лет и от 11 до 16 лет достоверного различия установить не удалось, тем не менее выявлена определенная тенденция к снижению концентрации ТТГ в период разгара болезни.

ВЭБ является эффективным активатором В-клеток [12, 18]. Иногда вирус может активировать и трансформировать определенные субпопуляции В-клеток с образованием клеточных линий,

секретирующих антитела, которые продуцируют аутоантитела IgG к антигенам щитовидной железы, включая тиреоглобулин, тиреопероксидазу и рецептор тиротропина [1, 2, 7]. Кроме того, ранее сообщалось как о гипотиреозе, так и о тиреотоксикозе, связанных с острой инфекцией ВЭБ [10, 13]. Данные авторов сопоставимы с результатами, полученными в ходе нашего исследования.

ВЫВОДЫ

Зарегистрированы закономерные изменения средних значений концентрации T_3 и у девочек, и у мальчиков больных инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ: концентрация T_3 и T_4 в периоде разгара болезни была снижена по сравнению с периодом реконвалесценции.

Зарегистрированы закономерные выраженные изменения средних значений концентрации ТТГ и у девочек, и у мальчиков, больных инфекционным мононуклеозом, вызванным ВЭБ, всех трех возрастных групп: концентрация ТТГ в периоде разгара болезни была несколько снижена по сравнению с периодом реконвалесценции у мальчиков и повышена по сравнению с периодом реконвалесценции у девочек.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи 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. All authors made significant contributions to the development of the concept, research and preparation of the article and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпищенко А.И., Алипов А.Н., Андреев В.А., и др. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х т. Т. 2 / под ред. А.И. Карпищенко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
2. Беклемишев Н.Д. Инфекционный мононуклеоз. Иммунопатология и иммунорегуляция / под ред. Н.Д. Беклемишева. Москва: Медицина, 1986. С. 134–136.
3. Белова В.М., Шестакова М.Д. Вирус Эпштейна – Барр при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Университетский терапевтический вестник. 2020. Т. 2, № 4. С. 53–65.
4. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В., и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 3. С. 21–26.
5. Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами // Педиатр. 2016. Т. 7, № 4. С. 132–141. DOI: 10.17816/PED74132-141
6. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. № 4. С. 183–186.
7. Корнеева Е.А., Гихинек Э.К. Гормоны и иммунная система. Ленинград: Наука, 1988. 215 с.
8. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 4. С. 30–33.
9. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол // Педиатр. 2017. Т. 8, № 4. С. 78–85. DOI: 10.17816/PED8478-85
10. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. Москва: ГЭОТАР Медицина, 1999. 810 с.
11. Федорова А.В., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., и др. Аутоиммунные и лимфопролиферативные злокачественные заболевания, ассоциированные с Эпштейна — Барр вирусной инфекцией // Педиатр. 2019. Т. 10, № 4. С. 89–96. DOI: 10.17816/PED10489-96
12. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии // Педиатр. 2015. Т. 6, № 2. С. 71–77. DOI: 10.17816/PED6271-77
13. Царькова С.А., Гаспарян М.О. Инфекционный мононуклеоз. Руководство: детские инфекционные болезни. Тюмень, 2000. С. 663–678.
14. Coyle P.V., Wyatt D., Connolly J.H., O'Brien C. Epstein–Barr virus infection and thyroid dysfunction // Lancet. 1989. Vol. 333, No. 8643. P. 899. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92889-4

15. Despres N., Grant A.M. Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation // Clin Chem. 1998. Vol. 44, No. 3. P. 440–454. DOI: 10.1093/clinchem/44.3.440
16. Morgenthaler N.G., Kim M.R., Tremble J., et al. Human immunoglobulin G autoantibodies to the thyrotropin receptor from Epstein–Barr virus-transformed B lymphocytes: characterization by immunoprecipitation with recombinant antigen and biological activity // J Clin Endocrinol Metab. 1996. Vol. 81, No. 9. P. 3155–3161. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784060
17. Nakamura M., Burastero S.E., Ueki Y., et al. Probing the normal and autoimmune B cell repertoire with Epstein–Barr virus. Frequency of B cells producing monoreactive high affinity autoantibodies in patients with Hashimoto's disease and systemic lupus erythematosus // J Immunol. 1988. Vol. 141, No. 12. P. 4165–4172. DOI: 10.4049/jimmunol.141.12.4165
18. Pierpaoli W., Kopp H.G., Müller J., Keller M. Interdependenc between neuroendocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny // Cell Immunol. 1977. Vol. 29, No. 1. P. 16–27. DOI: 10.1016/0008-8749(77)90271-4
19. Rickinson A.B., Kieff E. Epstein–Barr virus. Virology / B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howly, editors. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P. 2397–2446.
20. Rocchi G., Felici A., Ragona G., Heinz A. Quantitative evaluation of Epstein–Barr-virus-infected mononuclear peripheral blood leukocytes in infectious mononucleosis // N Engl J Med. 1977. Vol. 296. P. 132–134. DOI: 10.1056/NEJM197701202960302
21. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // Front Med. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6

REFERENCES

1. Karpishchenko AI, Alipov AN, Andreev VA, et al. Meditsinskie laboratornye tekhnologii. Karpishchenko AI, editor. *Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike. In 2 vol. Vol. 2*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)
2. Beklemishev ND. Infektsionnyi mononukleoz. Beklemishev ND, editor. *Immunopatologiya i immunoregulyatsiya*. Moscow: Meditsina, 1986. P. 134–136. (In Russ.)
3. Belova VM, Shestakova MD. Virus Epstein–Barr at a gastrointestinal diseases. *University therapeutic journal*. 2020;2(4):53–65. (In Russ.)
4. Brus TV, Pyurveev SS, Vasilieva AV, et al. Morphological liver changes in case of various ethiology fatty dystrophy. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(3):21–26. (In Russ.)
5. Brus TV, Khaytsev NV, Kravtsova AA. Liver dysfunction in pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing drugs. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):132–141. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED74132-141
6. Vasiliev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithitripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Vestnik Sankt-Peterburgskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii im. I.I. Mechnikova*. 2009;(4):183–186. (In Russ.)
7. Korneeva EA, Gikhinek EhK. *Gormony i immunnaya sistema*. Leningrad: Nauka, 1988. 215 p. (In Russ.)
8. Tagirov NS, Nazarov TH, Vasilev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2012;(4):30–33. (In Russ.)
9. Trashkov AP, Brus TV, Vasiliev AG, et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with Remaxol. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):78–85. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8478-85
10. Uchaikin VF. *Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam u detei*. Moscow: GEOTAR Meditsina, 1999. 810 p. (In Russ.)
11. Fedorova AV, Timchenko VN, Bannova SL, et al. Autoimmune and lymphoproliferative malignant diseases associated with Epstein–Barr viral infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):89–96. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED10489-96
12. Khaytsev NV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. The influence of sex and age upon response of white rats to hypoxic hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2): 71–77. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED6271-77
13. Tsarkova SA, Gasparyan MO. Infektsionnyi mononukleoz. *Rukovodstvo: detskie infektsionnye bolezni*. Tyumen, 2000. P. 663–678. (In Russ.)
14. Coyle PV, Wyatt D, Connolly JH, O'Brien C. Epstein–Barr virus infection and thyroid dysfunction. *Lancet*. 1989; 333(8643):899. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)92889-4
15. Despres N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation. *Clin Chem*. 1998;44(3):440–454. DOI: 10.1093/clinchem/44.3.440
16. Morgenthaler NG, Kim MR, Tremble J, et al. Human immunoglobulin G autoantibodies to the thyrotropin receptor from Epstein–Barr virus-transformed B lymphocytes: characterization by immunoprecipitation with recombinant antigen and biological activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(9):3155–3161. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784060
17. Nakamura M, Burastero SE, Ueki Y, et al. Probing the normal and autoimmune B cell repertoire with Epstein–Barr virus. Frequency of B cells producing monoreactive high affinity autoantibodies in patients with Hashimoto's disease and systemic lupus ery-

thematosus. *J Immunol*. 1988;141(12):4165–4172. DOI: 10.4049/jimmunol.141.12.4165
18. Pierpaoli W, Kopp HG, Müller J, Keller M. Interdependenc between neuroendocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny. *Cell Immunol*. 1977;29(1):16–27. DOI: 10.1016/0008-8749(77)90271-4
19. Rickinson AB, Kieff E. Epstein–Barr virus. Fields BN, Knipe DM, Howly PM, editors. *Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P. 2397–2446.
20. Rocchi G, Felici A, Ragona G, Heinz A. Quantitative evaluation of Epstein-Barr-virus-infected mononuclear peripheral blood leukocytes in infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 1977;296:132–134. DOI: 10.1056/NEJM197701202960302
21. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Front Med*. 2019; 13(4):420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6

◆ Информация об авторах

Анна Владимировна Федорова — ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 1198-4915; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

**Татьяна Викторовна Брус* — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Андрей Глебович Васильев — д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Светлана Леонидовна Баннова — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1351-1910; e-mail: svetlanalb81@mail.ru

◆ Information about the authors

Anna V. Fedorova — MD, PhD, Assistant Professor of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 1198-4915; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

**Tatiana V. Brus* — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7468-8563; eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4068-1731; eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Svetlana L. Bannova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children named after prof. M.G. Danilevich. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1351-1910; e-mail: svetlanalb81@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Наир Собирович Тагиров — д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Анна Валентиновна Васильева — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: a-bondarenko@yandex.ru

◆ Information about the authors

Nair S. Tagirov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Anna V. Vasil'eva — MD, Assistant Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a-bondarenko@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14351-59
Научная статья

АСФИКСИЯ НОВОРОЖДЕННОГО: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ И СТРОЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Л.А. Иванова [1], Д.О. Иванов [2], В.Ф. Беженарь [3], О.Л. Красногорская [2]

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

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

[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Иванова Л.А., Иванов Д.О., Беженарь В.Ф., Красногорская О.Л. Асфиксия новорожденного: особенности течения беременности и родов и строения плаценты // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 51–59. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14351-59

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Основная причина ранней неонатальной смерти — асфиксия новорожденного. Перенесенная в родах асфиксия может приводить к поражению головного мозга, дыхательным расстройствам, гемодинамическим нарушениям, нарушениям функции почек.

Цель — определение факторов, предрасполагающих к рождению ребенка в состоянии асфиксии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, включающее анализ данных медицинской документации 11 662 женщин, родоразрешенных в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (родовспомогательное учреждение IIIБ уровня), беременность которых закончилась срочными родами. В основную группу вошли пациентки, родившие доношенных детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени (n = 70), в контрольную группу — пациентки, родившие детей без асфиксии (n = 11 592).

Результаты. Выявлены факторы, предрасполагающие к рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени: молодой возраст матерей, гипертоническая болезнь и симптоматическая артериальная гипертензия в анамнезе, четвертые и более по счету роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод аномалии положения плода (косое и поперечное положение), мекониальная окраска околоплодных вод и длительное течение I периода родов.

Выводы. Более частое восходящее инфицирование II и III стадии делает необходимым своевременное выявление и лечение бактериальной инфекции у всех беременных с доношенным сроком. Построена прогностическая модель рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии. Женщинам, вошедшим в группу риска, необходимо в 37 нед. беременности провести дополнительное обследование: посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры, роды вести под обязательным постоянным мониторным контролем.

Ключевые слова: оценка по шкале Апгар; гипоксия плода; асфиксия; маловодие; перинатальная смерть; плацентарная недостаточность; преэклампсия; плацента.

Поступила: 21.04.2023 **Одобрена:** 12.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14351-59
Research Article

NEWBORN ASPHYXIA: FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY AND DELIVERY AND THE STRUCTURE OF THE PLACENTA

Lidiia A. Ivanova[1], Dmitriy O. Ivanov[2], Vitaly F. Bezhenar[3], Olga L. Krasnogorskaya[2]

[1] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[3] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanova LA, Ivanov DO, Bezhenar VF, Krasnogorskaya OL. Newborn asphyxia: features of the course of pregnancy and delivery and the structure of the placenta. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):51–59. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14351-59

ABSTRACT

BACKGROUND: The main cause of early neonatal death is neonatal asphyxia. Asphyxia transferred during childbirth can lead to damage of the brain, respiratory disorders, hemodynamic disorders, and impaired renal function.

AIM: The aim of the study is to determine the factors predisposing to the birth of a child in a state of asphyxia.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was conducted, which included the analysis of medical records of 11,662 women who gave birth at the Perinatal Center of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University (level IIIB obstetric institution), whose pregnancy ended in urgent delivery. The main group included patients who gave birth to full-term babies in a state of moderate and severe asphyxia (n = 70), the control group included patients who gave birth to children without asphyxia (n = 11,592).

RESULTS: Factors predisposing to the birth of a full-term baby in a state of moderate and severe asphyxia were identified, which can be used to develop a system for predicting the birth of a child in a state of asphyxia and a set of preventive measures.

CONCLUSIONS: More frequent ascending infection of stage II and III makes it necessary to timely identify and treat a bacterial infection in all full-term pregnant women. A prognostic model for the birth of a full-term baby in a state of asphyxia has been constructed. Women at risk should undergo an additional examination at 37 weeks of pregnancy: sowing from the cervical canal for flora and sensitivity to antibacterial drugs to identify pathogenic and opportunistic microflora, childbirth should be carried out under mandatory constant monitoring control.

Keywords: Apgar score; fetal hypoxia; asphyxia; oligohydramnios; perinatal death; placental insufficiency; pre-eclampsia; placenta.

Received: 21.04.2023 **Revised:** 12.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основной причиной ранней неонатальной смерти (в первые 168 ч внеутробной жизни) становится асфиксия новорожденного (МКБ-10: P21) [1, 6, 7, 9–11]. Перенесенная в родах асфиксия может приводить к поражению, в том числе необратимому, головного мозга, дыхательным расстройствам, гемодинамическим нарушениям, нарушениям функции почек [3, 9–11].

Об удовлетворительном состоянии ребенка свидетельствует оценка 8–10 баллов. Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты 4–7 баллов указывает на асфиксию средней степени (МКБ-10), которая характеризуется централизацией кровообращения той или иной степени, что сопровождается нарушениями функции всех органов и систем, в первую очередь центральной нервной системы. Однако в последнее время отношение к оценке 7 по шкале Апгар в конце 1-й минуты изменилось: расценивать ее как патологическую признано нецелесообразным, поскольку оценка 7 баллов по шкале Апгар к концу 1-й минуты не является клинически и/или прогностически значимой [8]. Соответственно, в настоящем исследовании асфиксия средней и умеренной тяжести была диагностирована при оценке по шкале Апгар в конце 1-й минуты 4–6 баллов. Тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты 0–3 балла) характеризуется тяжелым нарушением функции всех систем и органов, всегда требует проведения комплекса реанимационных мероприятий [8].

Цель — определение факторов, предрасполагающих к рождению ребенка в состоянии асфиксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование, которое включало анализ данных медицинской документации 12 342 женщин, родоразрешенных в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (ПЦ СПбГПМУ, родовспомогательное учреждение IIIБ уровня). В родовспомогательном учреждении третьего уровня в наличии имеется оборудование, медикаменты и высококвалифицированный персонал — все то, что позволяет сделать реанимацию детей, родившихся в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени, успешной. При отсутствии вышеперечисленных условий, в частности, при рождении ребенка в учреждениях первого или второго уровня, именно эти дети будут составлять группу погибших в ранний неонатальный период.

В I группу вошли 272 (2,2 %) пациентки, родившие детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 6 баллов и менее. Во II группу вошли 12 070 (97,8 %) пациенток, родивших детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 7 баллов и более. Срок беременности на момент родоразрешения у пациенток обеих групп представлен в табл. 1.

Поскольку с низкой оценкой по шкале Апгар статистически значимо ниже рождаются недоношенные дети, соответственно, сама по себе недоношенность повышает риск ранней неонатальной смерти и требует системы профилактирования. Была поставлена задача — определить предпосылки для рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени. Соответственно, из 12 342 женщин, родоразрешенных в ПЦ СПбГПМУ, выделена группа из 11 662 женщин, беременность которых закончилась срочными родами. Отобранные пациентки были сгруппированы следующим образом: в основную группу вошли пациентки, родившие доношенных детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени ($n = 70$), в контрольную группу — пациентки, родившие детей без асфиксии ($n = 11592$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентки, родившие доношенных детей в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени, были статистически значимо моложе — 28,79 ± 7,06 и 31,29 ± 7,06 года в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,004$).

При анализе анамнестических факторов (табл. 2) установлено, что у пациенток, родивших доношенных детей в состоянии асфиксии средней

Таблица 1 / Table 1

Срок беременности на момент родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп
Gestational age at the time of delivery in patients of the main and control groups

Показатель / Indicator	I группа / I group ($n = 272$)	II группа / II group ($n = 12070$)	Статистическая значимость / Statistical significance
Срок беременности, нед. / Gestational age, week	36,17 ± 5,45	39,47 ± 1,95	$p < 0,000$
Преждевременные роды / Preterm birth	94 (34,8 %)	572 (4,8 %)	$\chi^2 = 458,71$, $p < 0,000$

Таблица 2 / Table 2

Соматическая заболеваемость, акушерский анамнез и осложнения течения беременности у пациенток основной и контрольной групп

Somatic morbidity, obstetric history and complications of pregnancy of patients of the main and control groups

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group (n = 70)	Контрольная группа/ Control group (n = 11592)	Статистическая значимость / Statistical significance
Порядковый номер беременности / Serial number of pregnancy	1,94 ± 1,24	2,10 ± 1,32	p = 0,310
Порядковый номер родов / Serial number of childbirth	1,56 ± 0,73	1,56 ± 0,88	p = 0,898
Четвертые и более по счету роды / Fourth or more childbirth	3 (4,2 %)	172 (1,5 %)	χ^2 = 3,71, p = 0,045
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез / Burdened obstetric and gynecological history	5 (7,1 %)	1393 (12,0 %)	χ^2 = 1,57, p = 0,211
Экстракорпоральное оплодотворение / Extra corporal aertilization	–	591 (5,1 %)	χ^2 = 2,82, p = 0,093
Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида / Intracytoplasmic sperm injection	–	267 (2,3 %)	χ^2 = 1,22, p = 0,287
Отрицательный резус-фактор / Negative Rh factor	13 (18,6 %)	1873 (16,2 %)	χ^2 = 0,19, p = 0,657
Ожирение / Obesity	1 (1,4 %)	247 (2,1 %)	χ^2 = 0,01, p = 0,917
Хронический пиелонефрит / Chronic pyelonephritis	3 (4,3 %)	997 (8,6 %)	χ^2 = 1,85, p = 0,173
Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь / Arterial hypertension and hypertension	5 (7,1 %)	239 (2,1 %)	χ^2 = 12,45, p < 0,000
Истмико-цервикальная недостаточность / Isthmic cervical insufficiency	–	35 (0,3 %)	χ^2 = 0,16, p = 0,690
Тяжелая преэклампсия / Severe preeclampsia	–	58 (0,5 %)	p < 0,01
Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus	3 (4,2 %)	949 (8,2 %)	χ^2 = 1,29, p = 0,255
Гестационная анемия / Gestational anemia	25 (9,3 %)	1316 (10,9 %)	p > 0,05
Гипотрофия плода / Fetal hypotrophy	1 (1,4 %)	151 (1,3 %)	χ^2 = 0,16, p = 0,685
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	3 (4,2 %)	278 (2,4 %)	χ^2 = 0,42, p = 0,516
Многоводие / Polyhydramnios	3 (4,2 %)	255 (2,2 %)	χ^2 = 5,68, p = 0,019
Маловодие / Oligohydramnios	–	256 (2,2 %)	χ^2 = 1,19, p = 0,275
Недостаточность кровообращения / Circulatory failure	–	42 (0,4 %)	χ^2 = 0,19, p = 0,667

и тяжелой степени статистически значимо чаще были отмечены гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия в анамнезе и четвертые и более по счету роды. При этом такие особенности соматического анамнеза (резус-отрицательная принадлежность крови, хронический пиелонефрит, ожирение, отягощенный акушерский анамнез, порядковый номер беременности и родов) статистически значимых различий в группах сравнения не имели.

При анализе течения беременности было выявлено, что частота беременностей, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, гипертензивные расстройства при беременности, умеренная и тяжелая преэклампсия, истмико-цервикальная недостаточность, гестационные сахарный диабет и анемия, хроническая плацентарная недостаточность и недостаточность кровообращения, маловодие и гипотрофия плода (по данным фетометрии) встречались в исследуемых группах с одинаковой частотой (различия статистически не значимы); маловодие. Многоводие статистически значимо чаще было отмечено в основной группе (табл. 2).

В основной группе статистически значимо чаще были отмечены преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии положения плода (косое и поперечное положение), мекониальная окраска околоплодных вод и большая длительность I периода родов, что потребовало проведения оперативного абдоминального родоразрешения, применение вакуум-экстракции плода. Частота родов в тазовом предлежании, длительность II и III периодов родов, длительность безводного промежутка, частота перинеотомии, амниотомии и ручного обследования полости матки статистически значимых различий в исследуемых группах не имели. Масса плода была статистически значимо ниже в основной группе, при этом рост плода статистически значимых различий не имел (табл. 3).

Таблица 3 / Table 3

Течение родов у пациенток основной и контрольной групп
The course of labor in patients of the main and control groups

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group (n = 70)	Контрольная группа/ Control group (n = 11592)	Статистическая значимость / Statistical significance
Масса плода, г / Fetal weight, g	3214,4 ± 690,1	3443,76 ± 797,63	p = 0,017
Рост плода, см / Fetal growth, cm	50,48 ± 3,60	51,94 ± 6,74	p = 0,077
Кесарево сечение / Caesarean section	45 (64,3 %)	4834 (41,7 %)	χ^2 = 28,4, p < 0,000
Поперечное/косое положение плода / Transverse/oblique fetus position	1 (1,4 %)	21 (0,2 %)	χ^2 = 5,94, p = 0,015
Тазовое предлежание плода / Breech fetus presentation	1 (1,4 %)	114 (1,0 %)	χ^2 = 0,15, p = 0,721
Преждевременное излитие околоплодных вод / Premature rupture of amniotic fluid	45 (64,3 %)	6601 (56,9 %)	χ^2 = 8,34, p = 0,008
Длительность безводного промежутка / The duration of the waterless period	237,88 ± 303,14	284,77 ± 1985,04	p = 0,848
Мекониальная окраска околоплодных вод / Meconium staining of amniotic fluid	11 (15,7 %)	822 (7,1 %)	χ^2 = 7,78, p = 0,005
Длительность первого периода родов, мин / Duration of the first stage of labor, min.	468,65 ± 145,13	379,15 ± 138,34	p = 0,001
Длительность второго периода родов, мин / Duration of the second stage of labor, min.	11,80 ± 4,76	12,31 ± 6,45	p = 0,694
Длительность третьего периода родов, мин / Duration of the third stage of labor, min.	10,00 ± 1,44	9,88 ± 4,56	p = 0,896
Амниотомия / Amniotomy	–	197 (1,7 %)	χ^2 = 1,22, p = 0,269
Вакуум-экстракция плода / Vacuum extraction of the fetus	5 (7,1 %)	28 (0,3 %)	χ^2 = 85,9, p < 0,000
Перинеотомия / Perineotomy	7 (10,0 %)	1521 (13,1 %)	χ^2 = 0,69, p = 0,404
Ручное обследование полости матки / Manual uterine cavity examination	2 (2,9 %)	222 (1,9 %)	χ^2 = 0,322, p = 0,596

Таблица 4 / Table 4

Данные гистологического исследования последа у пациенток основной и контрольной групп
Data of placenta histological examination in patients of the main and control groups

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group (n = 70)	Контрольная группа/ Control group (n = 11592)	Статистическая значимость / Statistical significance
Восходящее инфицирование последа / Ascending placenta infection	31 (44,3 %)	4397 (37,9 %)	χ^2 = 1,19, p = 0,279
Восходящее инфицирование последа / Ascending placenta infection • I стадия / the first stage • II стадия / the second stage • III стадия / the third stage	 11 (15,7 %) 12 (17,1 %) 8 (11,4 %)	 2820 (24,3 %) 930 (8,0 %) 647 (5,6 %)	 χ^2 = 13,98, p = 0,003
Хламидийный хориодецидуит / Chlamydial choriodeciduitis	4 (5,7 %)	651 (5,6 %)	χ^2 = 0,00, p = 0,971
Микоплазменный хориодецидуит / Mycoplasma choriodeciduitis	15 (21,4 %)	3346 (28,9 %)	χ^2 = 1,87, p = 0,171
Уреаплазменный хориодецидуит / Ureaplasmic choriodeciduitis	8 (11,4 %)	1247 (10,8 %)	χ^2 = 0,03, p = 0,857
РНК-вирусный хориодецидуит / RNA viral choriodeciduitis	20 (28,6 %)	2877 (24,8 %)	χ^2 = 0,52, p = 0,469
ДНК-вирусный хориодецидуит / DNA viral choriodeciduitis	–	34 (0,3 %)	χ^2 = 0,41, p = 0,522
Герпетический хориодецидуит / Herpetic choriodeciduitis	37 (52,9 %)	5247 (45,3 %)	χ^2 = 1,62, p = 0,203
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency: • компенсированная / compensated • суб- и декомпенсированная / sub- and decompensated	 10 (14,3 %) 11 (15,7 %)	 1742 (15,0 %) 750 (6,5 %)	 χ^2 = 0,03, p = 0,863 χ^2 = 9,93, p = 0,002
Острая плацентарная недостаточность / Acute placental insufficiency	5 (7,0 %)	591 (5,1 %)	χ^2 = 1,85, p = 0,204
Нормальное строение последа / Normal structure of the placenta	–	211 (1,8 %)	χ^2 = 2,56, p = 0,109

Далее проанализировали патологию последа — плаценты, плодных оболочек и пуповины (табл. 4). Не выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости хламидийного, микоплазменного, уреаплазменного, герпетического, РНК-вирусного и ДНК-вирусного хориодецидуита, сочетанного инфицирования несколькими возбудителями, а также нормального строения последа. Восходящее инфицирование II и III стадии, а также суб- и декомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность встречались в основной группе статистически значимо чаще.

Острая плацентарная недостаточность в группах исследования была отмечена с одинаковой частотой, что можно объяснить оказанием помощи при наличии отслойки нормально расположенной и низкорасположенной плаценты в учреждении здравоохранения III уровня в экстренном порядке с соблюдением всех клинических рекомендаций [2, 4, 5]. В результате этого риск рождения ребенка в состоянии асфиксии даже при наличии такого грозного осложнения снижается и не сопоставим с рисками, которые несет подобное осложнение у беременной или роженицы, находящейся дома и госпитализируемой в экстренном порядке в учреждение первого или второго уровня.

Таким образом, выявлены факторы, предрасполагающие к рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени, которые могут быть использованы для разработки

системы прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии и комплекса профилактических мер:

- молодой возраст матерей;
- гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия в анамнезе;
- предстоящие четвертые и более по счету роды;
- преждевременное излитие околоплодных вод;
- аномалии положения плода (косое и поперечное положение);
- мекониальная окраска околоплодных вод;
- большая длительность первого периода родов.

Более частое восходящее инфицирование II и III стадии делают необходимым своевременное выявление и лечение бактериальной инфекции у всех беременных с доношенным сроком.

Для оценки возможности разработки системы прогнозирования рождения ребенка в состоянии асфиксии средней и тяжелой степени была построена классификационная матрица с результатами классификации беременных по данным обучающей информации и соотношение этой классификации с исходом беременности (табл. 5). В контрольной группе предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемого исхода с реальным результатом в 99,3 % (специфичность прогноза); в основной — совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 80,2 % (чувствительность прогноза).

Методом дискриминантного анализа было доказано, что статистически значимую корреляцию с наличием рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии имеют следующие показатели: четвертые и более по счету роды, гипотрофия плода (снижение роста), маловодие, артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь у матери, аномалии положения плода, сочетанное восходящее и герпетическое поражение последа (табл. 6).

Построенная прогностическая модель имеет высокую прогностическую значимость, то есть представленные в табл. 6 показатели с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывают рождение доношенного ребенка в состоянии асфиксии.

Вывод — факторы, предрасполагающие к рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии, следующие: многорожавшая женщина (с предстоящими четвертыми и более родами), с артериальной гипертензией или гипертонической болезнью, аномалиями положения плода, многоводием

Таблица 5 / Table 5

Классификационная матрица методики прогнозирования рождения доношенного ребенка в состоянии асфиксии
Classification matrix of the method for predicting the birth of a full-term baby in a state of asphyxia

Исход / Exodus	%	Норма, дети (прогнозируемая) / Normal, newborns (predicted)	Асфиксия, дети (прогнозируемая) / Asphyxia, newborns (predicted)
Норма, дети (реальный результат) / Norm, newborns (real result)	99,3	5634	39
Асфиксия, дети (реальный результат) / Asphyxia, newborns (real result)	80,2	44	155
Всего детей / Total newborns	98,6	5678	184

Таблица 6 / Table 6

Статистическая значимость параметров, способствующих рождению доношенного ребенка в состоянии асфиксии
Statistical significance of parameters contributing to the birth of a full-term baby in a state of asphyxia

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group (n = 70)	Контрольная группа/ Control group (n = 11592)	Статистическая значимость / Statistical significance
Возраст, лет / Age, years	28,79 ± 7,06	31,29 ± 7,06	p = 0,000
Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь / Arterial hypertension and hypertension	22 (3,3 %)	58 (0,5 %)	p = 0,000
Гипотрофия плода / Fetal hypotrophy	1 (1,4 %)	151 (1,3 %)	p = 0,007
Многоводие / Polyhydramnios	3 (4,2 %)	255 (2,2 %)	p = 0,015
Аномалии положения плода / Anomalies in the fetus position	1 (1,4 %)	20 (0,2 %)	p = 0,019
Четвертые и более по счету роды / Fourth or more births	3 (4,3 %)	172 (1,5 %)	p = 0,079

и гипотрофией плода (по данным ультразвукового исследования).

Рекомендация — женщинам, вошедшим в группу риска, необходимо в 37 нед. беременности провести дополнительное обследование: посев из цервикального канала на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам для выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры, роды вести под обязательным постоянным мониторным контролем (непрерывной записью кардиотокографии).

Рождение доношенного ребенка в состоянии асфиксии практически всегда является неожиданным — как для врачей, так и для пациентки. Понимание предрасполагающих факторов и система прогнозирования позволит снизить не только перинатальную заболеваемость и смертность, но и заболеваемость детей более старшего возраста.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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 study was not supported by any external sources of funding.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, № 1. С. 17–21.
2. Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О., Красногорская О.Л. Околоплодные воды — маркер состояния плода. Так ли это? // Педиатр. 2022. Т. 13, № 6. С. 5–16. DOI: 10.17816/PED1365-16
3. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
4. РОАГ, АААР. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. Москва, 2020. 43 с.
5. РОАГ, ААР, АААР. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации. Москва, 2021. 106 с.
6. Коновалов О.Е., Харитонов А.К. Современные тенденции перинатальной и неонатальной смертности в Московской области // Вестник РУДН. Серия Медицина. 2016. № 1. С. 135–139.
7. Моисеева К.Е. Некоторые результаты оценки динамики заболеваемости новорожденных в организациях родовспоможения // Медицина и организация здравоохранения. 2019. Т. 4, № 3. С. 40–47.
8. Антонов А.Г., Буров А.А., Володин Н.Н., и др. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо / под ред. Е.Н. Байбариной. Москва, 2020. 46 с.
9. Сорокина С.Э. Акушерские аспекты перинатальной смертности: дис. … д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2006. 431 с.
10. Суханова Л.П., Кузнецова Т.В. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России // Социальные аспекты здоровья населения. 2010. № 4. С. 11–21.
11. Фролова О.Г., Токова З.З. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья // Акушерство и гинекология. 2005. № 1. С. 3–5.

REFERENCES

1. Baybarina YN, Sorokina ZK. Outcomes of 22–27 weeks of pregnancy in health care institutions of Russian Federation. *Current Pediatrics*. 2011;10(1):17–20. (In Russ.)
2. Bezhenar VF, Ivanova LA, Ivanov DO, Krasnogorskaya OL. Amniotic fluid is a marker of the condition of the fetus. Is it so? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(6):5–16. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1365-16
3. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
4. ROAG, AAAR. *Prezhdevremennye rody. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2020. 43 p. (In Russ.)
5. ROAG, AAR, AAAR. *Rody odnoplodnye, rodorazreshenie putem kesareva secheniya. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2021. 106 p. (In Russ.)
6. Konovalov OE, Haritonov AK. Modern trends in perinatal and neonatal mortality in the Moscow region. *RUDN Journal of Medicine*. 2016;(1):135–139. (In Russ.)
7. Moiseeva KE. Some results of evaluation the dynamics of morbidity in newborns in birth care organizations. *Medicine and health care organization*. 2019;4(3): 40–47. (In Russ.)

8. Antonov AG, Burov AA, Volodin NN, et al. *Reanimatsiya i stabilizatsiya sostoyaniya novorozhdennykh detei v rodil'nom zale. Metodicheskoe pis'mo*. Ed. by E.N. Baibarina. Moscow, 2020. 46 p. (In Russ.)
9. Sorokina SEh. *Akusherskie aspekty perinatal'noi smertnosti* [dissertation]. Saint Petersburg, 2006. 431 p. (In Russ.)
10. Sukhanova LP, Kuznetsova TV. Perinatal problems of reproduction of the population of Russia. *Social Aspects of Population Health*. 2010;(4):11–21. (In Russ.)
11. Frolova OG, Tokova ZZ. Main indices of the activity of obstetric-and-gynecological service and reproductive health. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;(1):3–5. (In Russ.)

◆ Информация об авторах

**Лидия Алексеевна Иванова* — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. 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. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Виталий Федорович Беженарь — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lida.ivanova@gmail.com

Ольга Леонидовна Красногорская — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

◆ Information about the authors

**Lidiia A. Ivanova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. 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. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

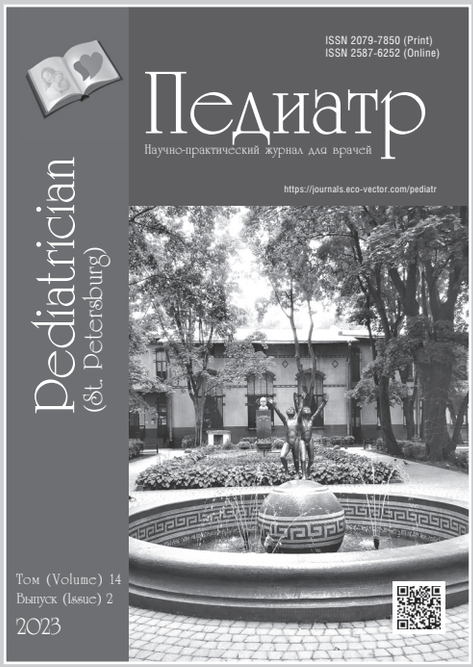
Vitaly F. Bezhenar — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: E-mail: lida.ivanova@gmail.com

Olga L. Krasnogorskaya — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy at the rate of Forensic Medicine. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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/PED14361-68
Научная статья

ВЛИЯНИЕ ИНТЕГРАЦИОННО-РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ НА ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

А.М. Левчин [1], И.Б. Ершова [2], А.Г. Роговцова [2]

[1] Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;
[2] Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия

Для цитирования: Левчин А.М., Ершова И.Б., Роговцова А.Г. Влияние интеграционно-реабилитационной программы на особенности формирования вегетативного баланса младших школьников, пострадавших от военных действий // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 61–68. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14361-68

АННОТАЦИЯ

Актуальность. На сегодняшний день остаются малоизученными вопросы, касающиеся показателей здоровья детей, находящихся в условиях проведения военных боевых действий.

Цель — разработка и изучение влияния комплексной интеграционно-реабилитационной программы на вариабельность ритма сердца у детей начальных классов, испытавших стресс военных действий.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 128 детей младшего школьного возраста, которые оказались в зоне проведения активных боевых действий. Группу сравнения составили 68 детей, проживающих на территориях, где боевые действия не проводились. Вегетативные функции оценивали на основании анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма с помощью аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-12». Для оценки частотных составляющих колебаний ритма сердца использовали временной и спектральный анализ вариабельности ритма сердца.

Результаты. Мощность «очень» низкочастотной составляющей (VLF, мс^2) спектра в I группе детей повышена на 23,79 % в сопоставлении с группой сравнения. У младших школьников, эвакуированных в Ростов-на-Дону, дыхательная составляющая (HF, мс^2) общего спектра также имела статистическую разницу (25,27 %) с показателями группы сравнения на момент первого исследования ($p < 0,05$). При повторном обследовании было установлено, что показатели моды и вариационного размаха возросли во всех подгруппах, кроме подгруппы детей, находившихся в зоне проведения боевых действий и не вошедших в комплексную интеграционно-реабилитационную программу.

Выводы. По результатам спектрального и временного анализа сердечного ритма вагосимпатический баланс у младших школьников, испытавших воздействие военной операции в регионе Донбасс, отражает активизацию симпатического отдела вегетативной нервной системы. Разработанная комплексная интеграционно-реабилитационная программа показала свою наибольшую эффективность у детей, эвакуированных в Ростов-на-Дону.

Ключевые слова: дети; младший школьный возраст; стресс военных действий; вариабельность сердечного ритма.

Поступила: 25.04.2023 **Одобрена:** 17.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14361-68
Research Article

THE INFLUENCE OF THE INTEGRATION AND REHABILITATION PROGRAM ON THE PECULIARITIES OF THE FORMATION OF THE VEGETATIVE BALANCE OF YOUNGER SCHOOLCHILDREN AFFECTED BY MILITARY OPERATIONS

Artem M. Levchin [1], Irina B. Ershova [2], Alyona G. Rogovtsova [2]

[1] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

[2] Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

For citation: Levchin AM, Ershova IB, Rogovtsova AG. The influence of the integration and rehabilitation program on the peculiarities of the formation of the vegetative balance of younger schoolchildren affected by military operations. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):61–68. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14361-68

ABSTRACT

BACKGROUND: There is little information concerning the health parameters of children who are in the conditions of military hostilities.

AIM: The aim of the study is to develop and study the impact of a comprehensive integration and rehabilitation program on heart rate variability in primary school children who have experienced the stress of military operations.

MATERIALS AND METHODS: 128 children of primary school age who found themselves in the zone of active hostilities were under observation. The comparison group consisted of 68 children who lived in territories where military operations were not carried out. The assessment of vegetative functions was carried out according to the indicators of the analysis of temporal and spectral indicators of heart rate variability using the hardware and software complex Poly-Spectrum-12.

RESULTS: The power of the "very" low-frequency component (VLF, ms^2) of the spectrum in group I of children was also increased by 23.79% in comparison with the comparison group. The respiratory component (HF, ms^2) of the general spectrum also had a statistical difference (25.27%) with the indicators of the comparison group at the time of the first study ($p < 0.05$) in the younger schoolchildren evacuated to Rostov-on-Don. Upon repeated examination, it was found that the indicators of mode and variation range increased in all subgroups, except for a subgroup of children who were in the combat zone and were not included in the comprehensive integration and rehabilitation program.

CONCLUSIONS: According to the results of spectral and temporal analysis of the heart rate, the vagosympathetic balance in younger schoolchildren who experienced the impact of the military operation in the Donbass Region reflects the activation of the sympathetic department of the autonomic nervous system. The developed comprehensive integration and rehabilitation program has shown its greatest effectiveness in children evacuated to Rostov-on-Don.

Keywords: children; primary school age; stress of military operations; heart rate variability.

Received: 25.04.2023 **Revised:** 17.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Младший школьный возраст, связанный с началом образовательной деятельности, в корне меняющий образ жизни ребенка, совпадающий с одним из физиологических критических возрастных периодов, безусловно является стрессогенным периодом становления детского организма. Особенно тяжело происходит это становление в условиях дополнительного стрессогенного воздействия военных действий [6].

Война нежданно ворвалась в нашу страну. И нет ни одного человека, которого бы она ни коснулась тем или иным образом, что потребовало мобилизации работы огромного количества служб: социальных, правоохранительных, федеральных и т. д. Безусловно, среди многих проблем, которые приобрели жизненно важный характер в этих условиях, — это проблемы медицинские, проблемы, связанные со здоровьем [3]. В этой связи уместно привести дефиницию, данную Всемирной организацией здравоохранения, относительно концепции здоровья: «Здоровье — это состояние полного телесного, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и повреждений». К настоящему времени проведены тысячи исследований относительно влияния военных действий на здоровье участников боевых действий, взрослых слоев населения, накоплен достаточно большой опыт по реабилитации перечисленных генераций. Однако встречаются только единичные работы, касающиеся детей [4, 5]. В то время как именно дети определяют будущее нашего общества, будущее нашей страны.

Влияние боевых действий на организм ребенка многогранно: от физических травм до психического травмирования [2]. И если физические травмы демонстративны, то психические и психологические нарушения чаще всего не заметны для окружающих, в то время как именно они затрагивают большую часть молодого поколения и влияют на его жизнедеятельность.

В настоящее время многочисленные исследования показывают, что первой системой, стоящей на пути у психотравмирующего воздействия, является вегетативная нервная система [1, 7]. Именно ее функциональное состояние во многом определяет статус организма в целом. Современные методы исследования, оснащенные программным обеспечением диагностики различных параметров организма, позволяют, в том числе, определить и показатели вегетативного гомеостаза. Широкое распространение в этом отношении получил анализ сердечного ритма [8]. Простота и экономичность этого метода диагностики с одной стороны и полиморфия оцениваемых показателей с другой, позволяют быстро получить информацию как о функциональном потенциале сердечно-сосудистой системы, так и о влиянии на вегетативный баланс, обеспечивающий ее деятельность, восстановительно-реабилитационных мероприятий, что делает это исследование крайне востребованным.

Проведенные ранее исследования демонстрируют важность не только изучения особенностей показателей здоровья детей, испытавших стресс военных действий, но и разработки реабилитационных мероприятий, позволяющих восстановить эти показатели, укрепить полученные результаты.

Цель — разработка и изучение влияния комплексной интеграционно-реабилитационной программы на вариабельность ритма сердца у детей начальных классов, испытавших стресс военных действий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 128 детей младшего школьного возраста, которые оказались в зоне проведения активных боевых действий и испытали стресс войны. Среди них 78 детей города Луганска, которые оставались на территории ЛНР на протяжении всего периода наблюдения. Среди них 42 ребенка (воспитанники Луганского детского дома) были включены в комплексную интеграционно-реабилитационную программу (первая основная подгруппа — Iо). 46 детей, составивших первую подгруппу сравнения (Iс), проживающие с родителями и по разным причинам (отказ родителей) не вошедшие в комплексную реабилитационную программу, получали помощь в плановом порядке, а также по обращению в медицинские учреждения.

II группу составили младшие школьники (119 человек), эвакуированные во время активизации боевых действий из Луганска в Ростов-на-Дону. Они также разделились на две подгруппы: во вторую основную (IIо) подгруппу было включено 88 детей, вошедших в комплексную интеграционно-реабилитационную программу; во вторую подгруппу сравнения (IIс) — 31 ребенок, по разным причинам (отказ родителей) не вошедший в комплексную интеграционно-реабилитационную программу и получавший помощь в плановом порядке, а также по обращению в медицинские учреждения.

Группу сравнения (С) составили дети (68 человек), проживавшие на территориях, где боевые действия не проводились.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети в возрасте от 7 до 10 лет включительно, проживающие в ЛНР и Ростове-на-Дону; подписано информированное согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст, не соответствующий возрастной группе 7–10 лет, не проживание в ЛНР или Ростове-на-Дону; не подписанное информированное согласие родителей/законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: изменение места жительства детей в процессе исследования, отказ от обследований в период их проведения и оздоровительных мероприятий детьми основной группы.

Оценку вегетативных функций проводили на основании анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) с помощью аппаратно-программного комплекса «Поли-Спектр-12» (компания «НейроСофт», Иваново). Для регистрации ряда кардиоинтервалов производилась запись ЭКГ-сигнала в трех стандартных отведениях. Для оценки частотных составляющих колебаний ритма сердца использовали временной и спектральный анализ ВСР, отражающий активность определенных звеньев регуляторного механизма [9].

Исследование в основных группах проводили дважды: до начала комплексной медико-психолого-социальной интеграционно-реабилитационной программы и по ее завершении. Исследование в подгруппах сравнения также проводили дважды во временные сроки, соответствующие основным группам.

Программа состояла из следующих этапов реабилитации: первичное комплексное медико-психолого-социальное обследование детей; составление индивидуального плана сопровождения; этап реализации и активного сопровождения исполнителями интеграционно-реабилитационной программы детей-участников; этап заключительного комплексного медико-психолого-социального обследования участников программы с составлением рекомендаций для родителей по дальнейшему сопровождению и реабилитации детей.

Обработку полученных данных проводили на персональном компьютере AMD Ryzen 5 5600X, OEM в операционной системе Windows XP Professional Edition с использованием программы MS Office 2019, статистического пакета Statistica 10.0 фирмы StatSoft.

Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$. При этом рассчитывались следующие показатели: среднее арифметическое (M); дисперсия (средний квадрат отклонений индивидуальных значений признака от среднего арифметического), среднее квадратическое (стандартное) отклонение (σ). При сравнении средних величин для количественных данных производился расчет статистической значимости различий (p). За достоверные принимали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено следующее. При первоначальном определении показателей ВСР во всех группах были обнаружены статистически значимые отличия между собой (табл. 1). Наименьшие значения (1178,36 мс^2) мощности высокочастотной составляющей спектра (HF, мс^2) наблюдались у детей, оставшихся на территории Луганска во время проведения активных боевых действий. Это на 36,88 % ниже в сопоставлении с группой сравнения.

Наибольшая мощность низкочастотной составляющей (LF, мс^2) общего спектра также наблюдалась в этой группе детей. Учитывая, что в норме доля вазомоторных волн в положении «лежа» должна быть меньше дыхательных волн (что мы наблюдаем в группе сравнения), в I группе выявлена обратная ситуация — вместо более высокой мощности дыхательных волн (HF, мс^2) увеличивается мощность вазомоторных (LF, мс^2) волн, поэтому можно предположить, что процессы регуляции вегетативного баланса в этой группе осуществляются при участии неспецифических механизмов.

Мощность «очень» низкочастотной составляющей (VLF, мс^2) спектра, характеризующей активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, в I группе детей также повышена на 23,79 % в сопоставлении с группой сравнения. Крайне значимо, что мощность «очень» низкочастотных волн взаимосвязана с психоэмоциональным напряжением и отражает энергодефицитные состояния, находясь под влиянием со стороны надсегментарного уровня регуляции и функционального состояния коры головного мозга.

Как результат изменения низко- и высокочастотных мощностей коэффициент вагосимпатического баланса у младших школьников этой группы был в 2,3 раза выше при сопоставлении с группой сравнения, что отражает активизацию симпатического отдела вегетативной нервной системы.

При этом разницы между уровнем показателей у детей подгрупп Io и Ic не зарегистрировано.

У младших школьников, эвакуированных в Ростов-на-Дону, дыхательная составляющая (HF, мс^2) общего спектра также имела статистическую раз-

ницу (25,27 %) с показателями группы сравнения на момент первого исследования ($p < 0,05$). В то время как достоверной разницы между значениями I и II групп не регистрировалось.

Мощность вазомоторных волн (LF мс^2) во II группе была статистически значимо выше (на 33,57 %) показателей группы сравнения и ниже (на 25,66 %) по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

Показатели VLF, мс^2, волн, как и вагосимпатический коэффициент, имели промежуточные значения между группой сравнения и I группой и статистически значимо отличались от их показателей ($p < 0,05$).

При анализе показателей второго исследования оценена эффективность комплексной медико-психолого-социальной интеграционно-реабилитационной программы.

Динамика волнового спектра позволила выявить, что в подгруппе (IIо) детей, эвакуированных из зоны боевых действий в Ростов-на-Дону и вошедших в комплексную интеграционно-реабилитационную программу, наблюдались наилучшие результаты. Младшие школьники быстро адаптировались к новым условиям проживания, благодаря работе психологов быстро освоились в новых коллективах. При четко организованном интегративном медицинском сопровождении появилась возможность решить проблемы относительно здоровья. Закрепленные за семьями социальные службы обеспечили урегулирование проблем быта, организационных вопросов, связанных с учебно-образовательным процессом и трудоустройством родителей. Все перечисленное нашло отражение в состоянии здоровья детей и изучаемых показателях, в результате чего по завершении интеграционно-реабилитационной программы их значения не имели статистической разницы с группой сопоставления (табл. 1).

В подгруппе детей (Iо), проживавших в Доме ребенка на территории проведения боевых действий, но вошедших в комплексную очно-реабилитационную программу, показатели значимо изменились и имели достоверную разницу в сопоставлении со значениями подгруппы Iс. Так, мощность высокочастотных волн (HF, мс^2) стала выше почти в 1,5 раза по отношению к подгруппе Iс, хотя и оставалась на 15 % ниже, чем в группе С (табл. 1).

Низкочастотные волны, наоборот, снизили свои значения. Разница с группой С теперь составила 142,17 мс^2, в то время как с подгруппой Iс — 380,95 мс^2. До начала комплексной интеграционно-

Таблица 1 / Table 1

Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у младших школьников, испытавших стресс военных действий ($M \pm \sigma$)

Spectral indicators of heart rate variability in younger schoolchildren who experienced the stress of military operations ($M \pm \sigma$)

Исследование / Study		HF, мс^2	LF, мс^2	VLF, мс^2	LF/HF
Первое / First	С	1591,64 ± 99,15	1402,21 ± 89,34	1017,36 ± 78,17	0,90 ± 0,08
	Iо	1196,89 ± 97,32***	2371,59 ± 99,12***	1289,02 ± 91,33*	2,07 ± 0,10**
	Iс	1146,21 ± 69,12***	2334,68 ± 59,01***	1232,23 ± 78,29*	2,09 ± 0,08**
	IIо	1246,34 ± 79,37*	1891,89 ± 62,31*	1190,74 ± 92,34*	1,51 ± 0,08*
	IIс	1293,72 ± 88,01*	1847,61 ± 77,24*	1132,15 ± 93,21*	1,52 ± 0,09*
Второе / Second	С	2001,11 ± 72,03	1764,10 ± 74,32	1131,71 ± 68,31	0,91 ± 0,10
	Iо	1739,38 ± 89,67**^{,1*}	1906,27 ± 89,74*^{,1*}	1207,36 ± 76,34	1,12 ± 0,09*^{,1}
	Iс	1188,21 ± 25,12***	2287,22 ± 91,54**	1290,80 ± 78,22*	2,03 ± 0,11*
	IIо	1950,48 ± 92,34^{1*}	1809,41 ± 86,14	1148,69 ± 89,99	0,98 ± 0,10^{1*}
	IIс	1605,17 ± 82,11*	2028,01 ± 81,13*	1199,42 ± 91,05	1,26 ± 0,09

Примечание. HF — мощность высокочастотных колебаний; LF — мощность низкочастотных колебаний; VLF — абсолютная мощность очень низкочастотного диапазона; С — группа сравнения; Iо — первая основная подгруппа; Iс — первая подгруппа сравнения; IIо — вторая основная подгруппа; IIс — вторая подгруппа сравнения. Достоверность различий при сопоставлении с группой сравнения: *$p < 0,05$, **$p < 0,01$, ***$p < 0,001$; статистическая значимость с показателями первого исследования: $^1p < 0,05$, $^{1*}p < 0,01$.

Note. HF — the power of high frequency oscillations; LF — the power of low frequency oscillations; VLF — the absolute power of a very low frequency range; C — comparison group; Io — the first main subgroup; Ic — the first comparison subgroup; IIo — the second main group; IIc — the second comparison subgroup. Reliability of differences in comparison with the comparison group: *$p < 0.05$, **$p < 0.01$, ***$p < 0.001$; statistical significance with parameters of the first study: $^1p < 0.05$, $^{1*}p < 0.01$.

Таблица 2 / Table 2

Временны́е показатели вариабельности сердечного ритма у младших школьников, испытавших стресс военных действий ($M \pm \sigma$)

Time indicators of heart rate variability in younger schoolchildren who experienced the stress of military operations ($M \pm \sigma$)

Показатель / Indicator		Io	Ic	IIo	IIc	C
Мода (Mo), с / Mode, s	1	0,49 ± 0,08**	0,49 ± 0,05***	0,52 ± 0,06***	0,52 ± 0,07***	0,72 ± 0,10
	2	0,65 ± 0,09**,1*	0,51 ± 0,07***	0,73 ± 0,08[1]*	0,59 ± 0,06***,1	0,78 ± 0,09
Вариационный размах (dX), с / Variation range, s	1	0,22 ± 0,04**	0,22 ± 0,02**	0,20 ± 0,03**	0,21 ± 0,05**	0,28 ± 0,06
	2	0,27 ± 0,04[1]	0,23 ± 0,03**	0,30 ± 0,04[1]	0,25 ± 0,05*,1	0,31 ± 0,07
Амплитуда моды (AMo), % / Mode amplitude, %	1	28,32 ± 3,41***	28,44 ± 4,18***	21,93 ± 3,62*	21,94 ± 3,74*	16,14 ± 1,94
	2	22,17 ± 6,17*,1	27,82 ± 3,64**	17,93 ± 2,98[1]	19,03 ± 4,36	17,12 ± 1,81
Индекс напряжение (ИН), усл. ед. / Voltage index, c. u.	1	119,11 ± 19,38***	120,01 ± 16,92***	94,64 ± 11,62**	93,38 ± 15,48**	57,11 ± 7,31
	2	95,00 ± 15,00**,1	115,46 ± 15,21**	70,89 ± 9,23[1]*	91,01 ± 11,61**	61,61 ± 8,17

Примечание. С — группа сравнения; Io — первая основная подгруппа; Ic — первая подгруппа сравнения; IIo — вторая основная группа; IIc — вторая подгруппа сравнения; 1, 2 — первое, второе обследование соответственно. Достоверность различий при сопоставлении с группой сравнения: *$p < 0,05$, **$p < 0,01$, ***$p < 0,001$; статистическая значимость с показателями первого исследования: [1]$p < 0,05$, [1*]$p < 0,01$.

Note. C — comparison group; Io — the first main subgroup; Ic — the first comparison subgroup; IIo — the second main group; IIc — the second comparison subgroup; 1, 2 — the first, second examination, respectively. Reliability of differences in comparison with the comparison group: *$p < 0.05$, **$p < 0.01$, ***$p < 0.001$; statistical significance with parameters of the first study: [1]$p < 0.05$, [1*]$p < 0.01$.

реабилитационной программы эти показатели составили: 969,38 мс^2 (разница с группой С) и 36,91м с^2 (разница с подгруппой Ic — без статистически значимой разницы) соответственно.

Волны очень низкой частоты после проведения программы уже не имели достоверной разницы с группой С. Индекс вегетативного равновесия снизился с 2,08 усл. ед. (что соответствовало симпатикотонии) до 1,12 усл. ед.

Анализ временны́х показателей у обследованных групп младших школьников позволил установить, что значения моды (Mo) и вариационного размаха (dX), характеризующие парасимпатическую активность при первичном обследовании, были в среднем в 1,3–1,4 раза ниже ($p < 0,01$) в сопоставлении с группой С и не имели достоверной разницы между исследуемыми подгруппами (табл. 2).

В то же время значения амплитуды моды (AMo), отражающие стабилизирующий эффект централизации управления ритмом сердца, который обусловлен, в основном, степенью активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, были при первичном обследовании детей выше показателей группы сравнения. Причем уровень роста зависел от места нахождения младших школьников. Так, если в подгруппах эвакуированных детей превышение составляло 1,3 раза ($p < 0,01$), то в подгруппах детей, оставшихся на территориях проведения боевых действий — в 1,75 раза ($p < 0,001$).

Соответственно индекс напряжения (ИН, усл. ед.), или индекс напряжения регуляторных систем, также повышался во всех подгруппах. При этом в подгруппах эвакуированных младших школьников уровень роста был выше 65 %, в то время как у детей, находящихся на территории обстрелов, более 100 %. Разница между I и II группами на момент первого обследования составила 28 %.

При повторном обследовании было установлено, что показатели Mo и dX возросли во всех подгруппах, кроме подгруппы детей, находившихся в зоне проведения боевых действий и не вошедших в комплексную интеграционно-реабилитационную программу (Ic). Причем в подгруппе IIo значения Mo стали сопоставимы со значениями группы сравнения. Показатели dX достигли уровня группы сравнения в обеих подгруппах детей эвакуированных из зоны обстрелов.

Амплитуда Мо и ИН статистически значимо снизились при повторном обследовании только в подгруппах младших школьников, которые вошли в комплексную интеграционно-реабилитационную программу (Io и IIo). В подгруппе IIo значения этих показателей не имели достоверной разницы с группой сравнения при повторном исследовании (табл. 2).

ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

1. По результатам спектрального и временного анализа сердечного ритма вагосимпатический баланс у младших школьников, испытавших воздействие военной операции в регионе Донбасс, отражает активизацию симпатического отдела вегетативной нервной системы.

2. Динамика волн демонстрирует взаимосвязь с психоэмоциональным напряжением и отражает энергодефицитные состояния, находясь под влиянием со стороны надсегментарного уровня регуляции.

3. Более выраженные изменения наблюдались в группе детей, оставшихся в регионе активных обстрелов в сопоставлении с младшими школьниками, эвакуированными на мирные территории.

4. Разработанная комплексная интеграционно-реабилитационная программа показала свою наибольшую эффективность (оптимизацию вегетативного функционирования) у детей, эвакуированных в Ростов-на-Дону.

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. Арачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В., Рябоконь И.В. Основы терапии и профилактики стресса и его последствий у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12, № 3. С. 38–44. DOI: 10.15690/vsp.v12i3.679
2. Баева А.С., Кузьмина Т.М. Актуальные вопросы медико-психологического сопровождения детей, возвращаемых из зон боевых действий (аналитический обзор) // Психическое здоровье. 2022. Т. 17, № 10. С. 97–102. DOI: 10.25557/2074-014X.2022.10.97-102
3. Глушко Ю.В. Особенности состояния здоровья и пути его оптимизации у младших школьников, проживающих в зоне военного конфликта: автореф. дис. … канд. мед. наук. Москва, 2019. 23 с.
4. Дербенев Д.П., Жуков С.В., Кривошеина Е.Л., Эхте К.А. Медико-социальная характеристика русскоговорящих школьников, прибывших из зоны боевых действий // Здоровье и образование XXI века. 2017. Т. 19, № 7. С. 205–207.
5. Захарова Н.М., Милехина А.В. Комплекс реабилитационных мероприятий в отношении несовершеннолетних, возвращенных в Россию из зон боевых действий // Евразийский Союз Ученых. 2020. № 11–2. С. 13–18. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.2.80.1101
6. Ковалевская А.П. Влияние экстремальной ситуации военного конфликта на эмоциональное состояние детей дошкольного возраста // Вестник Вятского государственного университета. 2020. № 2. С. 142–149. DOI: 10.25730/VSU.7606.20.033
7. Сагитова А.С., Шаяхметова Л.Ш., Ральченко И.В., Тюшнякова О.П. Расстройства вегетативной нервной системы у детей младшего школьного возраста. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 258–259.
8. Семенова А.Р., Наймушина Е.С. Роль социально-психологических факторов в формировании нарушений ритма сердца у детей. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 259.
9. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Удмуртский университет, 2009. 259 с.

REFERENCES

1. Akarachkova ES, Vershinina SV, Kotova OV, Ryabokon' IV. Bases of stress and its consequences therapy and prophylaxis in children and adolescents. *Current Pediatrics*. 2013;12(3):38–44. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v12i3.679
2. Baeva AS, Kuzmina NM. Current issues of medical and psychological support of children returned from combat zones (analytical review). *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2022;17(10):97–102. (In Russ.) DOI: 10.25557/2074-014X.2022.10.97-102
3. Glushko YuV. *Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya i puti ego optimizatsii u mladshikh shkol'nikov, prozhivayushchikh v zone voennogo konflikta* [dissertation abstract]. Moscow, 2019. 23 p. (In Russ.)
4. Derbenev DP, Zhukov SV, Krivosheina EL, Ehkhte KA. Mediko-sotsial'naya kharakteristika russkogovoryashchikh shkol'nikov, pribyvshikh iz zony boevykh deistvii. *Zdorov'e i obrazovanie XXI veka*. 2017;19(7):205–207. (In Russ.)
5. Zakharova NM, Milekhina AV. Kompleks reabilitatsionnykh meropriyatii v otnoshenii nesovershennoletnikh, vozvrashchennykh v Rossiyu iz zon boevykh deistvii. *Eurasian Union of Scientists*. 2020;(11–2):13–18. (In Russ.) DOI: 10.31618/ESU.2413–9335.2020.2.80.1101
6. Kovalevskaya AP. Influence of an extreme situation of a military conflict on the emotional state of preschool children. *Herald of Vyatka State University*. 2020;(2):142–149. (In Russ.) DOI: 10.25730/VSU.7606.20.033
7. Sagitova AS, Shayakhmetova LSh, Ral'chenko IV, Tyushnyakova OP. Rasstroistva vegetativnoi nervnoi sistemy u detei mladshego shkol'nogo vozrasta. Innovatsionnye tekhnologii v pediatrii i detskoi khirurgii. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2020;65(4):258–259. (In Russ.)
8. Semenova AR, Naimushina ES. Rol' sotsial'no-psikhologicheskikh faktorov v formirovanii narushenii ritma serdtsa u detei. Innovatsionnye tekhnologii v pediatrii i detskoi khirurgii. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2020;65(4):259. (In Russ.)
9. Shlyk NI. *Serdechnyi ritm i tip regulyatsii u detei, podrostkov i sportsmenov*. Izhevsk: Udmurtskii universitet, 2009. 259 p. (In Russ.)

◆ Информация об авторах

Артем Михайлович Левчин — канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии № 2. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: temalg@mail.ru

Ирина Борисовна Ершова — д-р мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и детских инфекций. ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия. E-mail: irina-ershova@mail.ru

**Алена Геннадиевна Роговцова* — ассистент, кафедра педиатрии и детских инфекций. ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, адрес: Россия, 91045, Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1Г. E-mail: alena.stetsenko.2020@mail.ru

◆ Information about the authors

Artem M. Levchin — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics No. 2. Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: temalg@mail.ru

Irina B. Ershova — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Infections. Saint Luka Lugansk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Lugansk, Russia. E-mail: irina-ershova@mail.ru

**Alyona G. Rogovtsova* — Assistant Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Infections. Saint Luka Lugansk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: Russia, 91045, Lugansk, Pyatidesyatiletiya Oborony Luganska quarter, 1G. E-mail: alena.stetsenko.2020@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14369-76
Научная статья

ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА ДУПИЛУМАБ НА МАССУ ТЕЛА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Д.В. Заславский [1], А.В. Таганов [2], Е.С. Большакова [1], Е.С. Манылова [1], Д.В. Козлова [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Для цитирования: Заславский Д.В., Таганов А.В., Большакова Е.С., Манылова Е.С., Козлова Д.В. Проспективное наблюдательное исследование влияния препарата дупилумаб на массу тела детей, больных атопическим дерматитом // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 69–76. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14369-76

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Дупилумаб — препарат из группы генно-инженерной биологической терапии, разрешенный к применению у детей с 6 лет в Российской Федерации. Ввиду недавнего введения в клиническую практику продолжают появляться новые сообщения о различных клинических эффектах, которые могут быть связаны с применением препарата, но не указаны в инструкции. Так, зарегистрированы случаи возможного влияния дупилумаба на прибавку веса у взрослых больных атопическим дерматитом. Мы зарегистрировали изменение веса больше среднестатистической прибавки у детей, получавших дупилумаб.

Цель — оценить изменение веса пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита, получавших дупилумаб в течение года.

Материалы и методы. За период с января по декабрь 2022 г. под наблюдением находились 28 детей с диагнозом «атопический дерматит средней и тяжелой степени». Все пациенты проходили лечение дупилумабом в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению атопического дерматита. Перед началом и по завершении курса у пациентов была проведена оценка степени тяжести заболевания, измерения роста, массы тела, индекса массы тела, а также опрос о качестве сна, соблюдении гипоаллергенной диеты. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы: 6–10 лет и 11–13 лет. Результаты измерений оценивались отдельно в каждой возрастной группе и были соотнесены с центильными таблицами.

Результаты. В исследование было включено 28 пациентов в возрасте от 6 до 13 лет [18 девочек (64,3 %) и 10 мальчиков (35,7 %), средний возраст 10,25 года] со среднетяжелым (n = 11; 39,3 %) и тяжелым (n = 17; 60,7 %) течением атопического дерматита (среднее значение SCORAD 57,3 ± 4,6). По завершении периода наблюдения прибавка веса в первой возрастной группе составила 5,8 кг, во второй группе — 3,06 кг; при этом индекс массы тела увеличился в первой возрастной группе на 1,65, во второй группе — на 0,23. По результатам опроса на этапе инициации 19 (67,86 %) участников наблюдательной программы отмечали наличие нарушения сна, 17 (60,71 %) пациентов соблюдали гипоаллергенную диету. По завершении периода наблюдения 15/19 (78,94 %) отметили улучшение качества сна, 12/17 (70,59 %) пациентов указали на расширение рациона.

Заключение. Представлены первые данные о вероятной связи между лечением атопического дерматита дупилумабом и набором веса в детской популяции. Точный механизм влияния препарата на вес не ясен, однако положительный эффект заключается в расширении диеты, нормализации сна и улучшении психологического фона, что приводит к повышению массы тела по отношению к ее первоначальному недобору.

Ключевые слова: атопический дерматит; дупилумаб; вес; индекс массы тела.

Поступила: 26.04.2023 **Одобрена:** 11.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14369-76
Research Article

PROSPECTIVE OBSERVATION STUDY OF THE EFFECT OF DUPILUMAB ON THE BODY WEIGHT OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Denis V. Zaslavsky [1], Alexey V. Taganov [2], Elena S. Bolshakova [1], Elena S. Manylova [1], Daria V. Kozlova [1]

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

[2] Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

For citation: Zaslavsky DV, Taganov AV, Bolshakova ES, Manylova ES, Kozlova DV. Prospective observation study of the effect of dupilumab on the body weight of children with atopic dermatitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):69–76. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14369-76

ABSTRACT

BACKGROUND: Dupilumab is a drug from the group of biological therapy approved for use in children from 6 years of age in Russian Federation. Due to the recent introduction into clinical practice, appear new reports about various clinical effects that may be associated with the use of the drug, but are not listed in the instructions. Thus, cases of the possible effect of dupilumab on weight gain in adult patients with atopic dermatitis have been reported. We recorded a weight change greater than the average weight gain in children treated with dupilumab.

AIM: The aim of the study was to evaluate the change in the weight of patients with moderate to severe atopic dermatitis treated with dupilumab for a year.

MATERIALS AND METHODS: From January to December 2022 28 children with moderate and severe atopic dermatitis were under observation. All patients were treated with dupilumab in accordance with clinical guidelines for the treatment of atopic dermatitis. Before and at the end of the study, patients were assessed for the severity of the disease, height, body weight, the body mass index, as well as a survey about the quality of sleep and compliance with a hypoallergenic diet. Patients were divided into 2 age groups: 6–10 years old and 11–13 years old. The results of measurements were evaluated separately in each age group and were correlated with centile tables.

RESULTS: The study included 28 patients aged 6 to 13 years [18 girls (64.3%) and 10 boys (35.7%), mean age 10.25 years] with moderate (n = 11; 39.3%) and severe (n = 17; 60.7%) course of atopic dermatitis (mean SCORAD 57.3 ± 4.6). At the end of the observation period, weight gain in the first age group was 5.8 kg; in the second group — 3.06 kg; while the body mass index increased in the first age group by 1.65; in the second group — by 0.23. According to the results of the survey at the initiation stage 19 (67.86%) participants in the observational program noted the presence of sleep disorders, 17 (60.71%) patients followed a hypoallergenic diet. At the end of the observation period 15/19 (78.94%) patients noted an improvement in the quality of sleep, 12/17 (70.59%) patients indicated an increase in the diet.

CONCLUSIONS: The first data on a probable association between the treatment of atopic dermatitis with dupilumab and weight gain in the pediatric population are presented. The exact mechanism of the drug effect on weight gain is not clear, but the positive effect is to expand the diet, normalize sleep and improve the psychological background, which leads to an increase in body weight in relation to its initial shortage.

Keywords: atopic dermatitis; dupilumab; weight; body mass index.

Received: 26.04.2023 **Revised:** 11.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, манифестирующее у лиц с генетической предрасположенностью к атопии. Течение АтД характеризуется возрастными особенностями и сезонностью, а также зависит от степени тяжести заболевания [3]. Важно отметить, что распространенность дерматоза характеризуется постоянным ростом в течение последних десятилетий, и на сегодняшний день до 20 % детского и до 8 % взрослого населения имеет проявления АтД [12]. Увеличивается также количество пациентов с тяжелым и осложненным течением заболевания, в связи с чем в последние годы пересматриваются и подходы к терапии АтД [7].

Основным гистопатологическим паттерном воспаления при АтД является четвертый подтип поверхностного периваскулярного дерматита по Б. Аккерману — «спонгиотический дерматит». При этом важным морфологическим признаком определяется неспецифическое воспаление эпидермиса с наличием спонгиоза (межклеточного отека). Спонгиотическая воспалительная реакция характеризуется интраэпидермальным межклеточным отеком (спонгиозом) эпидермиса. На ранних стадиях наблюдается расширение межклеточных промежутков шиповатых кератиноцитов, но целостность эпидермиса сохраняется. На поздних стадиях происходит разделение кератиноцитов и возникают спонгиотические полости. Острый спонгиотический дерматит при гистологическом исследовании характеризуется выраженным межклеточным отеком с образованием не только микрополостей, но даже макрополостей в шиповатом слое эпидермиса (клинические симптомы последних — микровезикулы). Сопутствующими симптомами являются отек сосочкового слоя дермы и поверхностный периваскулярный воспалительный инфильтрат. Хронический спонгиотический дерматит клинически выражается лихенизацией. При гистологическом исследовании обнаруживается компактный гиперкератоз, акантоз с гипергранулезом, спонгиоз и иногда фиброз сосочкового слоя дермы, обусловленный хроническим расчесыванием кожи. Спонгиоз обычно выражен слабо и имеет очаговый, часто фолликулярный характер [5].

В 2018 г. для лечения АтД Американским управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств был одобрен препарат дупилумаб — моноклональное антитело, блокатор интерлейкина (IL-4, IL-13) [6]. Введение дупилумаба в рекомендации по лечению пациентов с АтД позволило повысить клиническую эффективность проводимой терапии и снизить риск развития нежелательных явлений [13]. В сравнении с препаратами «классической терапии» АтД (глюкокортикостероидами, циклоспорином, азатиоприном, метотрексатом, микофенолата мофетилом) моноклональные антитела оказывают более направленное воздействие на иммунные звенья патогенеза АтД, что позволяет избежать развития многих ятрогенных осложнений в процессе курации больных [10, 11]. На сегодняшний день в детской дерматологической практике в Российской Федерации для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД дупилумаб применяется у детей с шестилетнего возраста, а в США препарат прошел третью фазу клинических испытаний для одобрения к введению в терапию АтД уже с шестимесячного возраста [1, 9]. Несмотря на широкое внедрение дупилумаба в терапевтическую практику, в России на данный момент еще не накоплен достаточный клинический опыт его применения для формирования доказательной базы и обоснования целесообразности снижения возрастного порога, руководствуюсь принципом риск/польза.

В силу относительно недавнего введения таргетных препаратов в клиническую практику мы все еще продолжаем получать новые данные об отсроченных и/или отдаленных эффектах новых молекул на организм. Так, по данным исследований Каролинского института в Швеции, пациенты ($n = 12$), получавшие дупилумаб, отмечали повышение массы тела в среднем на 6,1 кг за 1 год в сравнении с группой больных, получавших метотрексат, причем исследователи не установили корреляционный связи между изменением массы тела и ответом на терапию [8]. Представленные данные характеризовали когорту взрослых пациентов, и на сегодняшний день в мировой литературе не представлено данных, касающихся изменения массы тела [2, 4] у детей с АтД, получающих дупилумаб.

Цель — определить изменение массы тела у детей от 6 до 13 лет, больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, получавших дупилумаб в течение года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное одноцентровое открытое выборочное наблюдательное нерандомизированное исследование было проведено на базе клиники кожных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. В исследование было включено 28 пациентов в возрасте от 6 до 13 лет со среднетяжелым и тяжелым течением АтД, которым была рекомендована генно-инженерная биологическая терапия. Набор пациентов для участия

в наблюдательной программе осуществлялся в течение месяца (декабрь 2021 г.) из лиц, находящихся в очереди на получение препарата дупилумаб на 2022 г. Включению в исследование не подлежали больные, получавшие генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) ранее, а также лица, отказавшиеся от участия в наблюдательной программе или планировавшие продолжать терапию в других регионах. Все участники исследования и/или их законные представители дали информированное добровольное согласие на участие в наблюдательной программе. Период наблюдения за пациентами, получающими ГИБП с момента инициации до завершения наблюдательной программы, составил 1 год. Настоящее исследование не влияло на процесс лечения пациентов препаратом дупилумаб и не предполагало вмешательства в терапевтический протокол.

Основной исход исследования был достигнут путем измерения весо-ростовых показателей пациентов в рамках инициации ГИБП и по завершении наблюдательного исследования. Дополнительными исходами исследования служили: оценка степени тяжести АтД с помощью шкалы SCORing of Atopic Dermatitis (SCORAD), опрос на предмет соблюдения гипоаллергенной диеты и на предмет изменения качества сна и аппетита. Нарушения сна регистрировались в рамках оценки степени тяжести АтД в соответствии с блоком С шкалы SCORAD в начальном и контрольном периодах исследования. Оценка изменения аппетита проводилась путем опроса пациентов по завершении годичного периода исследования.

Методы регистрации исходов

Вес пациентов измеряли с помощью напольных весов «МАССА-К ВЭМ-150-А3», рост — механическим напольным ростомером. Степени тяжести основного заболевания оценивали с помощью шкалы SCORAD. Опрос о соблюдении гипоаллергенной диеты и качества сна был проведен путем анкетирования участников.

Объекты (участники) исследования

В проспективное наблюдательное исследование было включено 28 пациентов (18 девочек — 64,3 %, 10 мальчиков — 35,7 %) в возрасте от 6 до 13 лет (средний возраст 10,25 года) со среднетяжелым и тяжелым течением АтД. Все участники наблюдательной программы были разделены на 2 группы согласно возрастной периодизации физиологического развития. Первую группу составили дети в возрасте от 6 до 10 лет, вторую — от 11 до 13 лет. Обработка полученных результатов проводилась отдельно в каждой возрастной группе. Исходные характеристики исследовательской группы представлены в таблице.

Таблица / Table

Базовые физиологические и клинические характеристики участников исследования, определенные до начала терапии дупилумабом

Baseline physiological and clinical characteristics of study participants determined prior to initiation of dupilumab

Параметр / Parameter	Дети от 6 до 10 лет / Children 6–10 years old (n = 12)	Дети от 11 до 13 лет / Children 11–13 years old (n = 16)
Возраст / Age	7,75	12,13
Пол / Sex • мальчики / boys • девочки / girls	 3 (25 %) 9 (75 %)	 7 (43,8 %) 9 (56,2 %)
Средний вес, кг / Mean weight, kg (min; max)	27 (15; 45)	40,1 (29; 57)
Рост, см / Height, cm (min; max)	125,9 (96; 153)	147,8 (138; 162)
Индекс массы тела / Body Mass Index (min; max)	16,7 (12,86; 22,14)	18,34 (14,18; 22,25)
SCORAD, балл	52,75	64,12
Соблюдение диеты, *n* / Diet, *n*	10 (83,3 %)	11 (68,75 %)
Нарушения сна, *n* / Sleep disturbances, *n*	9 (75 %)	14 (87,5 %)

Примечание. SCORAD — индекс степени тяжести атопического дерматита. *Note.* SCORAD — SCORing of Atopic Dermatitis

Все участники исследования перед инициацией ГИБП в течение жизни получали хотя бы один системный препарат в рамках лечения АтД: преднизолон ($n = 28$, 100 %). В анамнезе фототерапию получали 17 детей (60,7 %); экстракорпоральную плазмофотомодификацию крови — 11 (39,3 %). Каждый пациент также проходил стационарное лечение в клинике кожных болезней СПбГПМУ перед инициацией не менее 1 раза. В рамках наблюдательного исследования пациенты помимо ГИБП получали базовую терапию, включающую увлажняющие средства, а также топические глюкокортикостероиды в соответствии с назначениями лечащего врача при необходимости. Ни один из пациентов не получал системную терапию глюкокортикостероидами в период проведения исследования.

Этическая экспертиза

Наблюдательное исследование не требует проведения экспертизы локального этического комитета.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Методы статистического анализа данных: а) статистическая обработка данных выполнена в программе IBM SPSS Statistics 6.0; б) количественные данные представлены в формате таблиц; в) исходные характеристики и контрольные значения измеряемых параметров выражали в процентах или средних величинах, сравнение полученных данных в группах не проводилось.

Основные результаты исследования

Все пациенты завершили участие по истечении 12 мес. Во всех возрастных группах была зарегистрирована прибавка веса. На начальном этапе исследования у 5 пациентов 1-й группы (41,7 %) и у 7 пациентов 2-й группы (43,7 %) определялся недостаток массы тела по отношению к возрастной норме. По завершении 12 мес. терапии у детей в возрасте от 6 до 10 лет средняя прибавка веса составила 5,8 кг (11,46 %; min –1; max +15), у детей от 11 до 13 лет — 3,06 кг (7,66 %; min 0; max +7). В 1-й группе увеличение индекса массы тела составило 1,65 (min –2,1; max +6,49); во 2-й группе — 0,23 (min –1,42; max +2,39). Изменение роста в 1-й группе составило 5,17 см (min +4; max +7), во 2-й группе — 4,63 (min +1, max +7).

Дополнительные результаты исследования

У всех пациентов, включенных в исследование, был поставлен диагноз: «Атопический дерматит средней или тяжелой степени тяжести». Течение заболевания участников было рефрактерным по отношению к ранее проводимой системной и топической терапии, а также физиотерапевтическим методам лечения. Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1. У 9 пациентов (32,1 %) зарегистрированы сопутствующие заболевания: ихтиоз ($n = 4$; 14,3 %), бронхиальная астма ($n = 2$; 7,1 %), целиакия ($n = 2$; 7,1 %), гипериммуноглобулинемия ($n = 1$; 3,6 %), аутоиммунный тиреоидит ($n = 1$; 3,6 %), гиповитаминоз D ($n = 1$; 3,6 %), витамин-D-зависимый рахит ($n = 1$; 3,6 %).

Подавляющее большинство пациентов продемонстрировало достаточный ответ на проводимую терапию. В 1-й группе итоговое значение индекса SCORAD составило 14,4 ± 6,1; во 2-й группе — 21,9 ± 5,7. По результатам опроса качество сна улучшилось у 15 пациентов из 19 (78,9 %), заявлявших о наличии нарушений на этапе инициации; 12 из 17 пациентов (70,6 %), соблюдавших гипоаллергенную диету, расширили свой рацион; 11 участников исследования из 28 (39,3 %) отметили повышение аппетита за период получения препарата.

Нежелательные явления

За период проведения наблюдательного исследования участниками не было отмечено возникновения нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У пациентов 1-й группы определялась интенсивная прибавка веса, что также сочеталось с более выраженным ответом на проводимую терапию дупилумабом. Стоит отметить, что в период с 8 до 11 лет дети проходят период физиологического округления — набор массы тела, преобладающий над прибавкой роста. При компаративной оценке результатов проводимого наблюдательного исследования с эталонными значениями набора массы было выявлено, что в 1-й группе прибавка веса в 2 раза превышала нормальные значения, несмотря на преобладание набора массы над ростом в данный возрастной период. У пациентов 2-й группы отмечалась менее выраженная прибавка массы тела, индекс массы тела изменился незначительно.

Среди участников исследования преобладали индивидуумы астеничного типа телосложения, отстающие по антропометрическим параметрам от коридора возрастной нормы. Интенсивный набор массы тела в ходе терапии ингибитором IL-4,13 позволил пациентам догнать темпы физического развития.

Обсуждение основного результата исследования

В начальном периоде исследования большинство пациентов подтвердили соблюдение строгой гипоаллегенной диеты ($n = 17$; 60,7 %), при этом 12 из 17 больных по завершении наблюдательной программы заявили о расширении рациона в связи с отсутствием гиперчувствительности на ряд продуктов. По результатам опроса об изменении аппетита, проводимого на заключительном этапе исследования, 11 пациентов (39,3 %) отметили повышение аппетита, 17 участников (60,7 %) заявили об отсутствии изменений.

У всех участников исследования был проведен опрос о качестве сна на начальном и конечном этапах наблюдательной программы. По результатам опроса 19 пациентов (67,7 %) отмечали нарушения сна при инициации, 15 из 19 участников (78,9 %) указали на улучшение качества сна по прошествии 12 мес. терапии дупилумабом.

Полученные результаты позволяют предположить, что восстановление сна и диеты у пациентов, получающих препарат, приводят к повышению массы тела за счет нормализации физического и психического развития у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АтД.

Ограничения исследования

Необходимо продолжение исследования с расширением выборки пациентов, а также проведение динамического сравнения весо-ростовых показателей с группой пациентов с атопическим дерматитом, получающих классическую системную терапию (за исключением глюкокортикостероидов), и с контрольной группой здоровых детей.

Анализ состава тела с применением аппаратных технологий в рамках инициации и по завершении годичного периода получения дупилумаба даст больше сведений о механизме набора веса.

Компаративная оценка психологического состояния, параметров психического развития у пациентов в начальном и конечном периодах исследования позволит объяснить гипотезу о механизме набора веса при лечении ингибитором IL-4,13 у пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании результатов исследования было установлено, что повышение массы тела у детей с АтД, получавших дупилумаб, гипотетически имеет взаимосвязь с многофакторным влиянием на улучшение состояния пациента, которое затрагивает психо-соматические, терапевтические, алиментарные и поведенческие аспекты.

Положительная динамика в течении кожного процесса (регресс кожных эффлюоресценций, субъективных симптомов: боль жжение, зуд), стабилизация психосоматического статуса, улучшение настроения, нормализация сна в большинстве случаев приводило к изменению пищевого поведения (снижение алиментарных ограничений и/или расширение диеты) и как следствие, к повышению массы тела, особенно у пациентов с низкой исходной массой тела.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Коллектив авторов выражает глубокую признательность коллективу клиники кожных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

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 и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Этический комитет. Не применимо.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments. The team of authors expresses deep gratitude to the staff of the clinic of skin Diseases of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

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 study was not supported by any external sources of funding.

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

Ethics approval. Not applicable.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Общероссийская общественная организация

«Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов», Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России». Атопический дерматит. Клинические рекомендации. Москва, 2021.
2. Гирш Я.В., Юдицкая Т.А. Роль и место нарушений пищевого поведения в развитии детского ожирения // Вестник СурГУ. Медицина. 2013. Т. 3, № 17. С. 14–21.
3. Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В. Детская дерматология: руководство для врачей / под ред. И.А. Горланова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 676 с.
4. Остроумова О.Д., Сапожникова Ю.И., Кочетков А.И., Стародубова А.В. Лекарственно-индуцированное увеличение массы тела // Лечебное дело. 2020. № 2. С. 16–24. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12207
5. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдиков А.А. Экзематозные (спонгиотические) дерматозы. Иллюстрированное руководство для врачей. Москва: ООО «ФАРМТЕК», 2018. 192 с.
6. Appiah M.M., Haft M.A., Eichenfield L.F. Atopic dermatitis: Evolution and revolution in therapy // Cutis. 2021. Vol. 108, No. 3. P. 113–115. DOI: 10.12788/cutis.0337
7. Barbarot S., Auziere S., Gadkari A., et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey // Allergy. 2018. Vol. 73, No. 6. P. 1284–1293. DOI: 10.1111/all.13401
8. Johansson E.K., Ivert L.U., Bradley B., et al. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study // BMC Dermatol. 2020. Vol. 20, No. 1. ID 8. DOI: 10.1186/s12895-020-00103-0
9. Paller A.S., Simpson E.L., Siegfried E.C., et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. 2022. Vol. 400, No. 10356. P. 908–919. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2
10. Ring J., Alomar A., Bieber T., et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I // J EurAcad Dermatol Venereol. 2012. Vol. 26, No. 8. P. 1045–1060. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x
11. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // J Am Acad Dermatol. 2014. Vol. 71, No. 2. P. 327–349. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.030
12. Silverberg J.I., Barbarot S., Gadkari A., et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study // Ann Allergy Asthma Immunol. 2021. Vol. 126, No. 4. P. 417–428. DOI: 10.1016/j.anai.2020.12.020
13. Tameez Ud Din A., Malik I., Arshad D., Tameez Ud Din A. Dupilumab for atopic dermatitis: The silver bullet we have been searching for? // Cureus. 2020. Vol. 12, No. 4. ID: e7565. DOI: 10.7759/cureus.7565

REFERENCES

1. Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya “Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov”, Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya “Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov”, Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya “Soyuz pediatrov Rossii”. *Atopicheskii dermatit. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2021. (In Russ.)
2. Girsh YaV, Yuditskaya TA. The role and place of eating disorders in the development of childhood obesity. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2013;3(17):14–21. (In Russ.)
3. Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavskii DV. *Detskaya dermatologiya: rukovodstvo dlya vrachei*. Gorlanov IA, editor. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 676 p. (In Russ.)
4. Ostroumova OD, Sapozhnikova YuI, Kochetkov AI, Starodubova AV. Drug-induced weight gain. *Lechebnoe delo*. 2020;(2):16–24. (In Russ.) DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12207
5. Rodionov AN, Zaslavskii DV, Sydikov AA. *Ehkzematoznye (spongioticheskie) dermatozy. Illyustrirovannoe rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: OOO “FARMTEK”, 2018. 192 p. (In Russ.)
6. Appiah MM, Haft MA, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: Evolution and revolution in therapy. *Cutis*. 2021;108(3):113–115. DOI: 10.12788/cutis.0337
7. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284–1293. DOI: 10.1111/all.13401
8. Johansson EK, Ivert LU, Bradley B, et al. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol*. 2020;20(1):8. DOI: 10.1186/s12895-020-00103-0
9. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10356): 908–919. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2
10. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. *J EurAcad Dermatol Venereol*. 2012;26(8):1045–1060. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x
11. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2): 327–349. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.030
12. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-

sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417–428. DOI: 10.1016/j.anai.2020.12.020

13. Tameez Ud Din A, Malik I, Arshad D, Tameez Ud Din A. Dupilumab for atopic dermatitis: The silver bullet we have been searching for? Cureus. 2020;12(4): e7565. DOI: 10.7759/cureus.7565

◆ Информация об авторах

**Денис Владимирович Заславский* — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: venerology@gmail.com

Алексей Викторович Таганов — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологи факультета непрерывного медицинского образования. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия. e-mail: matis87177@yandex.ru

Елена Семеновна Большакова — заведующая отделением дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bolena2007@rambler.ru

Елена Сергеевна Манылова — врач-дерматовенеролог. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Tulechka78@mail.ru

Дарья Васильевна Козлова — старший лаборант кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dashauchenaya@yandex.ru

◆ Information about the authors

**Denis V. Zaslavsky* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: venerology@gmail.com

Alexey V. Taganov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of dermatovenereology and cosmetology of the faculty of the continuing medical education. Peoples' Frienship University of Russia, Moscow, Russia. E-mail: matis87177@yandex.ru

Elena S. Bolshakova — Head, Department of Dermatovenereology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bolena2007@rambler.ru

Elena S. Manylova — Dermatovenereologist. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Tulechka78@mail.ru

Daria V. Kozlova — Senior assistant of the Department of Dermatovenereology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dashauchenaya@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14377-85
Научная статья

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ КЕФАЛОГЕМАТОМ И СПОСОБАХ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Р.А. Сущенко [1], А.С. Панченко [2]

[1] Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия;

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

Для цитирования: Сущенко Р.А., Панченко А.С. Этиологические факторы и патофизиологические механизмы репаративного процесса при различных вариантах кефалогематом и способах их лечения // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 77–85. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14377-85

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Эволюционно сформировавшийся биомеханизм родов у человека обусловливает высокую встречаемость повреждений головы в ходе репродуктивного процесса. Одним из индикаторов краниальной травмы считается кефалогематома. Несмотря на наличие ряда защитно-приспособительных механизмов со стороны плода, частота поднадкостничных кровоизлияний остается высокой и не имеет тенденции к снижению. Современные знания об этиологии кефалогематом не всегда укладываются в рамки классических представлений о причинах развития кровоизлияния под надкостницу. Отсутствие единого представления о патомеханизмах, протекающих в длительно существующем поднадкостничном кровоизлиянии, приводит к рассогласованию тактических действий в ходе их лечения и развитию осложнений.

Цель – оценить значение этиологических факторов в формировании поднадкостничного кровоизлияния у новорожденных и определить основную направленность патофизиологического процесса в ходе репарации при различных вариантах кефалогематом и способах их лечения.

Материалы и методы. Проведено исследование 243 новорожденных с наличием кефалогематом различной локализации за период 2018–2022 гг., анализ этиологических предпосылок, особенностей 21 репаративного процесса при различных объемах кровоизлияний и способах лечения с использованием методов описательной статистики.

Результаты. Выявлено преобладание детей с наличием кефалогематом, имеющих в анамнезе отсутствие гидравлической защиты головы по причине раннего излития околоплодных вод, по отношению к другим механическим факторам интранатального повреждения. Наибольшее число поднадкостничных кровоизлияний отмечено у новорожденных от повторнородящих матерей. Основным нетравматическим фактором, способствующим формированию кефалогематом, был фактор инфекционного воздействия на плод. Отмечено преобладание процессов остеомалятического характера при средних и больших объемах кефалогематом по отношению к кефалогематомам малых размеров, имевших склонность к ранней оссификации. Эффективность пункционного лечения была отмечена во всех случаях наблюдения за новорожденными из хирургической подгруппы.

Выводы. Наиболее значимыми этиологическими факторами возникновения кефалогематом у исследованной группы новорожденных было интранатальное механическое повреждение мягких тканей головы, в основном из-за отсутствия гидравлической защиты. Преобладание новорожденных с поднадкостничными кровоизлияниями у повторнородящих матерей, противоречащее основным физиологическим канонам биомеханизма родов, может быть обусловлено высокой частотой инфекционных заболеваний. Наибольшая частота кровоизлияний в правой теменной области, вероятно, обусловлена высокой встречаемостью I позиции переднего вида затылочного предлежания при реализации механического повреждающего фактора. Особенности репарации при отслойке остеогенных тканей надкостницы может зависеть не только от факторов микроокружения, но и от объема кровоизлияния. Применение более активной хирургической тактики в отношении кефалогематом может позволить в значительной степени снизить количество осложнений длительной персистенции поднадкостничного кровоизлияния и достигнуть высоких косметических результатов.

Ключевые слова: кефалогематома; родовая травма; оссифицированная кефалогематома; кровоизлияние под надкостницу; новорожденный; пункция гематомы.

Поступила: 21.04.2023 **Одобрена:** 17.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14377-85
Research Article

ETIOLOGICAL FACTORS AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE REPARATIVE PROCESS IN VARIOUS TYPES OF CEPHALOHEMATOMS AND METHODS OF THEIR TREATMENT

Ruslan A. Sushchenko [1], Alexandra S. Panchenko [2]
[1] Chita State Medical Academy, Chita, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sushchenko RA, Panchenko AS. Etiological factors and pathophysiological mechanisms of the reparative process in various types of cephalohematoms and methods of their treatment. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(3):77–85. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14377-85

ABSTRACT

BACKGROUND: The evolutionarily formed biomechanism of childbirth in humans causes a high incidence of head injuries during the reproductive process. One of the indicators of cranial injury is cephalohematoma. Despite the presence of a number of protective and adaptive mechanisms on the part of the fetus, the frequency of subperiosteal hemorrhages remains high and does not tend to decrease. Modern knowledge about the etiology of cephalohematomas does not always fit into the framework of classical ideas about the causes of hemorrhage under the periosteum. The lack of a unified understanding of the pathomechanisms occurring in a long-term subperiosteal hemorrhage leads to a mismatch of tactical actions during their treatment and the development of complications.

AIM: To assess the role of etiological factors in the formation of subperiosteal hemorrhage in newborns and to determine the main direction of the pathophysiological process during repair with various types of cephalohematomas and methods of treatment.

MATERIALS AND METHODS: A study of 243 newborns with the presence of cephalohematomas of various localization for the period from 2018–2022 was carried out, an analysis of the etiological prerequisites, features of the reparative process with various volumes of hemorrhages and methods of treatment using descriptive statistics methods was carried out.

RESULTS: The predominance of children with the presence of cephalohematomas with a history of the absence of hydraulic protection of the head due to early rupture of amniotic fluid was revealed in relation to other mechanical factors of intranatal damage. The greatest number of subperiosteal hemorrhages was noted in newborns from multiparous mothers. The main non-traumatic factor contributing to the formation of cephalohematomas was the factor of infectious effect on the fetus. The predominance of osteomalacic processes with medium and large volumes of cephalohematomas in relation to small-sized cephalohematomas, which had a tendency to early ossification, was noted. The effectiveness of therapeutic aspiration was noted in all cases of observation of newborns from the surgical subgroup.

CONCLUSIONS: One of the most significant etiological factors for the occurrence of cephalohematomas in the observation group was the factor of intranatal mechanical trauma to the soft tissues of the head, due to the lack of hydraulic protection. The numerical predominance of newborns with subperiosteal hemorrhages from multiparous mothers contradicts the basic physiological canons of the biomechanism of labor and may be due to the high incidence of the infectious factor. The direction of the pathophysiological process in the course of repair in case of periosteal detachment may depend not only on microenvironmental factors, but also be determined by the amount of hemorrhage. The use of puncture treatment for cephalohematomas can significantly reduce the number of complications associated with long-term persistence of subperiosteal hemorrhage.

Keywords: cephalohematoma; birth injury; ossified cephalohematoma; hemorrhage under the periosteum; newborn; therapeutic aspiration.

Received: 21.04.2023 **Revised:** 17.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Интранатальное повреждение мягких тканей головы остается одной из актуальных проблем периода новорожденности. Одно из проявлений родовой травмы головы — кефалогематома. Частота возникновения кефалогематом по данным разных авторов варьирует и колеблется в пределах 1–6 % случаев, вне зависимости от способов родоразрешения [10]. Этиологическими предпосылками для возникновения кровоизлияния под надкостницу могут выступать факторы интранатального повреждения мягких тканей головы, наследственно реализуемые коагулопатии, внутриутробные инфекции и гипокальцемия плода [4, 6, 8].

Отслоение надкостницы от подлежащей кости обусловлено гидродинамическим давлением изливающейся крови с формированием тампонады и обеспечением временного гемостатического эффекта [3, 4, 20]. Процесс отделения надкостницы происходит постепенно, и как следствие, кефалогематома развивается в течение нескольких часов или дней после рождения [16, 17, 19]. Объем кровоизлияния под надкостницу постнатально неконтролируемый и связан с рядом наследственных нарушений гемостаза и механизмами кровотечения [9, 11, 13, 23]. Исход механической отслойки тканей периоста, обладающих высоким остеогенным потенциалом, во многом зависит от совокупности факторов микроокружения [1]. В ряду клинических наблюдений кефалогематома подвергается спонтанной резорбции в течение короткого времени [3, 4, 20]. Однако в большинстве ситуаций отмечается ее длительная персистенция, кефалогематома подвергается оссификации и требует дальнейшего хирургического лечения [12, 14, 21].

Наиболее значимым осложнением персистирующей кефалогематомы являются процессы патологического ремоделирование костей свода черепа [12, 18]. Процесс репарации кефалогематомы путем ее оссификации всегда протекает по заведомо патологическому пути [4, 5, 21]. Согласно современным методам исследования и динамического наблюдения, описаны случаи обратной инволюции с полной перестройкой оссифицированных кефалогематом без вторичных деформаций свода черепа [15]. И наоборот, отмечаются случаи гиперплазии костной ткани по направлению к внутренней пластинке костей свода черепа при минимальных размерах гематом, что может свидетельствовать о динамичности течения патофизиологического процесса на уровне остеобластокластического взаимодействия [22].

Цель — оценить значение этиологических факторов в формировании поднадкостничного кровоизлияния у новорожденных и определить основную направленность патофизиологического процесса в ходе репарации при различных вариантах кефалогематом и способах их лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ анамнестических данных и результатов динамического наблюдения 243 детей периода новорожденности с наличием кефалогематом различной локализации, находившихся на обследовании и лечении в Краевой детской клинической больнице Читы, Забайкальского края в период 2018–2022 гг. Изучение анамнестических данных осуществлялось из истории родов (форма № 096/У), истории развития новорожденного (форма № 097/У) и медицинской карты стационарного больного (форма № 033/У). В исследуемую группу вошли доношенные дети, рожденные от первородящих и повторнородящих матерей, независимо от способов родоразрешения и половой принадлежности. Исследуемая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от размеров кефалогематом и выбора метода лечения. Дети, имеющие малые размеры поднадкостничного кровоизлияния и не требующие хирургического вмешательства, получали консервативное лечение, включающее физиотерапевтическое воздействие, направленное на ускорение резорбтивного процесса. Пациентам со средними и большими размерами кефалогематом проводилось отсроченное пункционное лечение [2, 7]. Клинические изменения регистрировали всеми доступными для стационара методами: лабораторное исследование (исследование показателей гемостаза, биохимическое исследование, гемограмма), инструментальное (нейросонография, рентгенография), антропометрия с динамическими локальными стандартизованными измерениями [3, 7]. Наблюдение за кефалогематомами осуществлялось динамически в течении всего периода лечения с последующим контролем остаточных локальных изменений в возрасте одного месяца жизни. Сбор личной информации и лечебно-диагностические действия начинали после получения от законного представителя ребенка информированного добровольного согласия. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel 2010 для Windows 10. Полученные результаты анализировали методами описательной статистики с определением среднеарифметических показателей и стандартного отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние массово-ростовые показатели в исследуемой группе составили 2987 ± 272 г и 50 ± 2,8 см.

Средний срок гестации у новорожденных соответствовал 39,2 ± 0,9 нед. Наибольшее число поднадкостничных кровоизлияний отмечено у новорожденных от повторнородящих матерей и составило 58,4 % (142) общего количества пациентов. В изучаемой группе среди всех новорожденных более двух третей детей (83,1 %, 202) имели в анамнезе провоцирующие факторы для развития кефалогематом. Так, наличие механического повреждающего фактора, способствующего травматической отслойке надкостницы в ходе родового процесса, отмечено у 66,3 % (134) детей. Из них риск травматизации мягких тканей головы по причине несоответствия размеров плода родовым путям имели 9,7 % (13) новорожденных, при этом средние величины окружности головы у наблюдаемой группы составили 36,8 ± 1,04 см. Нарушения биомеханики родов вследствие асинклитического вставления головки отмечалось у 12,6 % (17) детей. Формирование кефалогематом по причине акушерских пособий (вакуум экстракции) выявлено в 8,9 % (12) случаев.

Согласно анамнестическим данным, отсутствие гидравлического защитного фактора для головки плода в результате раннего излития околоплодных вод наблюдалось у 47 % (63) рожениц. Повышение маточно-атмосферного градиента по причине быстрых или стремительных родов среди первородящих отмечалось в 14,1 % (19) случаев. Средние показатели продолжительности I и II периода родов у повторнородящих существенно не отличались от нормальных физиологических величин. Влияние анатомического фактора, вызванного аномальным строением пуповины и ее обвитием, отмечено у 7,4 % (10) новорожденных.

Первичная манифестация врожденных нарушений гемостаза (гемофилии А) с формированием двусторонних кефалогематом больших размеров отмечалось в двух случаях наблюдения и имела встречаемость не более 0,9 %. Инфекционному воздействию на плод подверглось 24,2 % (49) детей с наличием предрасполагающих факторов (TORCH, хронический неспецифический эндометрит, хроническая специфическая и неспецифическая урогенитальная инфекция матери).

Комбинация травмирующих факторов в сочетании с инфекционным влиянием подтверждена у 8,4 % (17) детей с наличием кефалогематом различной локализации. Нарушений кальциевого обмена в наблюдаемой группе новорожденных с поднадкостничными кровоизлияниями отмечено не было. Соотношение травматических и нетравматических факторов риска развития кефалогематом приведены на рис. 1.

Наибольшее число кефалогематом выявлено у новорожденных мужского пола в соотношении 1,45 : 1 к женскому. Преимущественной локализацией кровоизлияния служила правая теменная область, составившая 43,6 % (106) новорожденных с односторонним поражением. Двусторонняя кефалогематома подтверждена в 22,6 % (55) случаев. Локализация в пределах затылочной кости отмечена у 4,1 % (10) детей, один ребенок имел кефалогематому с расположением в правой височ-

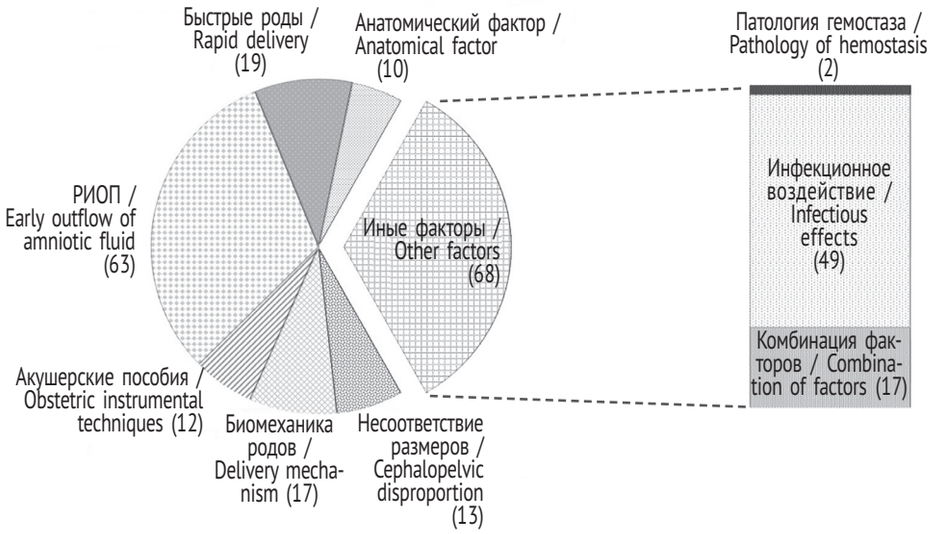


Рис. 1. Соотношение травматических и нетравматических факторов риска развития кефалогематом у новорожденных (показатели диаграммы в абсолютных значениях). РИОВ — раннее излитие околоплодных вод

Fig. 1. The ratio of traumatic and non-traumatic risk factors, for the development of kephalohematomas in newborns (diagram indicators in absolute values)

ной области. Встречаемость линейных переломов свода черепа не превышала 2,5 % (6), а сочетание скелетной травмы (перелом ключицы, плеча) с наличием кефалогематомы отмечено в 3,2 % (8) наблюдений.

Более двух третей новорожденных (73,2 %; 178) с наличием поднадкостничного кровоизлияния были подвергнуты хирургическому лечению. Консервативное лечение, включающее физиотерапевтические методы, применено у 65 пациентов с малыми размерами гематом, размер которых не превышал 4–5 см.

В ходе динамического наблюдения и лечения был отмечен ряд специфических патофизиологических особенностей репаративного процесса при отслойке остеосинтетических тканей костей свода черепа. Так, у новорожденных с кефалогематомами средних и больших размеров преобладали ранние остеомалятические процессы, тогда как у детей с размерами гематом, не превышающими 5 см, — явления оссификации. Ранние признаки резорбции подлежащей кости в виде «корытообразного» провисания костной пластинки отмечены у 64 % (114) детей с большими и средними размерами поднадкостничного кровоизлияния. В среднем на 7–10-е сутки пролабирование костной пластинки составляло 0,38 ± 0,15 см, при этом у трех детей с большим объемом кровоизлияния (более 40 мл) величина провисания достигала 1,2–1,8 см в виде воронкообразного углубления (наличие импрессионного перелома костей свода черепа исключено при инструментальном исследовании). Начальные признаки оссификации кефалогематом регистрировались в среднем через 12 ± 4,5 сут в виде крепитации надкостницы у 58,4 % (38) детей с малыми размерами кровоизлияния, и не более чем в 10,6 % (19) при средних и больших объемах.

Эффективность пункционного лечения была отмечена во всех случаях наблюдения за новорожденными из подгруппы хирургического лечения, отсутствовали осложнения, инфицирования кефалогематом не было. Эвакуация лизированной крови из полости кефалогематомы вызывала прекращение остеомалятического процесса, способствовала торможению патологической оссификации и более раннему восстановлению конфигурации свода черепа к 4-й неделе жизни.

В подгруппе новорожденных, не получавших хирургическое лечение (при малых размерах кефалогематом), при появлении крепитации надкостницы отмечалась необратимость процесса формирования оссификатов и последующая дефигурация свода черепа во всех случаях наблюдения. При этом спонтанной резорбции содержимого гематомы и уменьшение ее размеров не происходило. Вариант оссификации путем формирования локального гиперостоза (по направлению к центру кефалогематомы) преобладал над классическим ходом оссификации (с валиком по периметру) в соотношении 3 : 1. Отмечена особая анатомическая зависимость формирующегося локального гиперостоза с точкой окостенения теменной кости. Средние сроки завершения оссификации составили 18,5 ± 4,7 сут. В ходе динамического контроля в возрасте 30 сут восстановление конфигурации черепа не отмечалось, явления деформации сохранялись.

Основная направленность патофизиологического процесса при различных объемах поднадкостничного кровоизлияния приведена на рис. 2.

В ходе исследования отмечена как реализация классических этиологических факторов в формировании кефалогематом, так и ряд определенных расхождений, требующих дальнейшего изучения. Общепризнанным и наиболее важным этиологическим фактором, способствующим возникновению поднадкостничного кровоизлияния у новорожденного, считается интранатальная травма, возникающая при механическом воздействии на голову плода при тазово-головной диспропорции, стремительных или инструментальных влагалищных родах [2, 4, 6, 10]. При анализе полученной в ходе исследования информации не выявлены противоречия с данными, свидетельствующими о травматическом генезе кефалогематом у новорожденных

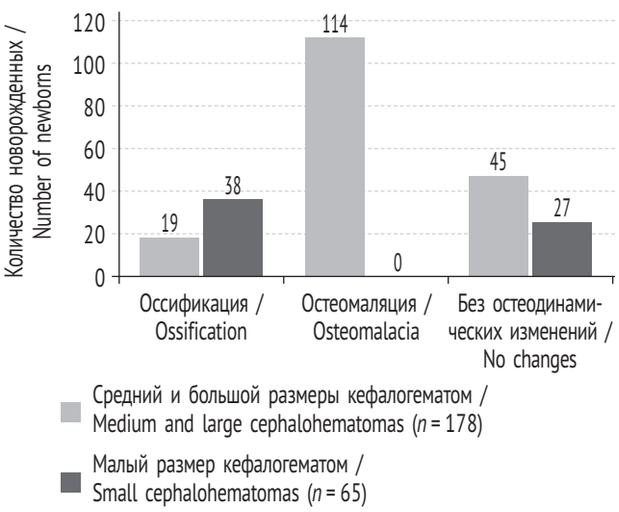


Рис. 2. Сравнительные показатели основной направленности патофизиологического процесса при различных объемах кровоизлияния (показатели диаграммы в абсолютных значениях)

Fig. 2. Comparative indicators of the main direction of the pathophysiological process with different volumes of hemorrhage (diagram indicators in absolute values)

как основной причины развития поднадкостничного кровоизлияния. Согласно нашим результатам исследования, более чем у половины (66,3 %; 134) новорожденных отмечена реализация механического травмирующего фактора. Однако преобладающим фактором, способствующим механической отслойке надкостницы, стало отсутствие гидравлической защиты головы по причине раннего излития околоплодных вод — у 47 % (63) новорожденных. По результатам исследования выявлено несоответствие частоты встречаемости кефалогематом у детей от первородящих матерей по отношению к повторнородящим. Так, наибольшее число кефалогематом наблюдалось в группе детей от повторнородящих матерей — 58,4 % (142) из общего количества пациентов, что не соответствует статистическим данным различных наблюдений, указывающих на противоположную закономерность [4, 6, 8, 10, 13]. Данное противоречие может быть объяснено влиянием латентного инфекционного фактора у повторнородящих матерей, однако инфекционное воздействие на плод было доказано лишь у 24,2 % (49) детей, что не позволяет достоверно утверждать о причине данного несоответствия.

В ходе наблюдения мы отметили преобладание частоты встречаемости поднадкостничных кровоизлияний у новорожденных мужского пола в соотношении 1,45 : 1 к женскому в отсутствие значительной антропометрической разницы между пациентами обоих полов. Данную закономерность прослеживают и другие исследователи, тем не менее отсутствуют четкие указания на причину несоответствия [13]. Существует ряд предположений о причинах половых различий при формировании кефалогематом, связанных с ранней реализацией наследственных коагулопатий [9, 11, 23]. В нашем исследовании первичная манифестация врожденных нарушений гемостаза выявлена только в 2 случаях (гемофилия А), что не объясняет причины полового различия при кефалогематомах.

При воздействии травматического фактора на голову в ходе родового процесса или родовспоможении наибольшей частоте повреждений подвергаются теменные кости [2, 4, 10, 12, 13, 17]. Данная анатомическая зависимость была прослежена и в нашем исследовании, однако нами была выявлена топическая селективность кровоизлияния при одностороннем формировании кефалогематом. Преимущественной локализацией одностороннего кровоизлияния стала правая теменная область у 43,6 % (106) новорожденных. Наблюдаемые изменения можно объяснить наибольшей вероятной частотой встречаемости I позиции переднего вида затылочного предлежания при реализации такого механического повреждающего фактора, как отсутствие гидравлической защиты в ходе раннего излития околоплодных вод. Совокупность положения плода при I позиции переднего вида затылочного предлежания и отсутствие гидравлической защиты головы может способствовать наибольшей частоте повреждений правой теменной кости в виду ее наибольшей анатомической близости к костям таза при сократительных движениях матки.

Согласно научным данным процесс репарации кефалогематом имеет неопределенную направленность патофизиологического процесса и может завершиться как спонтанной резорбцией содержимого кровоизлияния, так и его оссификацией с развитием хирургических осложнений [12–14, 17, 19, 20]. В ходе динамического наблюдения за репаративным процессом мы проследили ряд определенных особенностей, требующих детального изучения патофизиологии при кефалогематомах. При изучении направленности патофизиологического процесса выявлено, что у детей, имеющих средние и большие размеры кефалогематом, отмечалось преобладание процессов ранней резорбции подлежащей кости с торможением процесса ее оссификации и, наоборот, у группы детей, имевших малые размеры гематомы, с большей частотой встречались признаки ранней оссификации. Процесс остеолизиса подлежащей кости проявился в виде «корытообразного» провисания костной пластинки и отмечен у 64 % (114) новорожденных со средними и большими объемами кефалогематом, а признаки ранней оссификации регистрировались у 58,4 % (38) детей с малыми размерами кровоизлияния и не более чем в 10,6 % (19) при средних и больших объемах. Преобладание остеолитического процесса при больших и средних объемах кефалогематом, вероятно, можно объяснить изолированностью гематомы от системного кровотока, большей активностью остеогенных клеток при репарации обширного по площади внутреннего участка надкостницы и как результат деминерализации подлежащего участка кости. А воздействие гидростатического давления содержимого кефалогематомы, вероятно, могло способствовать провисанию деминерализованной пластинки в просвет черепа. Менее выраженный процесс деминерализации при небольших поднадкостничных кровоизлияниях и большая частота ранней оссификации могут быть объяснены быстрым нарастанием концентрации остеогенных компонентов в малом объеме кровоизлияния, необходимых для завершения ее оссификации. При этом была отмечена особая тенденция, заключающаяся в преобладании остео-

фитного типа кальцификации надкостницы в соотношении 3 : 1 к классическому типу с валом по периметру и четкая зависимость формирования гиперостозов с точками минерализации костей свода черепа. В ходе проведения пункционного лечения эвакуация лизированной крови из полости кефалогематомы позволяла изменить условия репарации при больших размерах поднадкостничных кровоизлияний, способствуя торможению остеолитического процесса и патологической оссификации отслоенной надкостницы. Данное обстоятельство позволяет судить об определенной управляемости процессом остеолизиса и оссификации надкостницы путем проведения пункционного лечения.

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения особенностей репаративного процесса при поднадкостничных кровоизлияниях у детей.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми этиологическими факторами возникновения кефалогематом у исследованной группы новорожденных было интранатальное механическое повреждение мягких тканей головы, в основном из-за отсутствия гидравлической защиты.

2. Преобладание новорожденных с поднадкостничными кровоизлияниями у повторнородящих матерей, противоречащее основным физиологическим канонам биомеханизма родов, может быть обусловлено высокой частотой инфекционных заболеваний.

3. Наибольшая частота кровоизлияний в правой теменной области, вероятно, обусловлена высокой встречаемостью I позиции переднего вида затылочного предлежания при реализации механического повреждающего фактора.

4. Особенности репарации при отслойке остеогенных тканей надкостницы может зависеть не только от факторов микроокружения, но и от объема кровоизлияния. Применение более активной хирургической тактики в отношении кефалогематом может позволить в значительной степени снизить количество осложнений длительной персистенции поднадкостничного кровоизлияния и достигнуть высоких косметических результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJ.

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. Афанасьев Ю.И. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 800 с.
2. Волкодав О.В., Зинченко С.А, Корсунская Л.Л., и др. Родовые объемные кровоизлияния скальпа // Таврический медико-биологический вестник. 2019. Т. 22, № 2. С. 19–25.
3. Иова А.С. Особенности ведения новорожденных с кефалогематомами: индивидуализированный подход и минимальная инвазивность // *StatusPraesens*. Педиатрия и неонатология. 2020. № 3–4. С. 101–105.
4. Киосов А.Ф. Кефалогематомы у детей // Лечащий врач. 2019. № 10. С. 52–55. DOI: 10.26295/OS.2019.61.42.010
5. Мирсадыков Д.А., Миножов А.М, Абдумажитова М.М., Махмаев Т.Й. Вариант эволюции кальцифицированной кефалогематомы // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2010. № 2. С. 50–57.
6. Перцева Г.М., Борщева А.А. Кефалогематома. Поиск факторов, провоцирующих ее появление // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 2. С. 120–123. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-120-123
7. Сущенко Р.А., Панченко А.С. Современные аспекты диагностики и лечения кефалогематом у новорожденных // Забайкальский медицинский вестник. 2022. № 1. С. 11–19. DOI: 10.52485/19986173_2022_1_11
8. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2 т. Т. 1: учебное пособие / 7-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 720 с. DOI: 10.33029/9704-5770-2-NEO-2020-1-720
9. Abdul S.J., Boender J.J., Malfliet J.J.M.C., et al. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 and

bleeding phenotype in patients with von Willebrand disease // J Haemophilia. 2017. Vol. 23, No. 3. P. 437–443. DOI: 10.1111/hae.13206
10. Akangire G., Carter B. Birth injuries in neonates // Pediatr Rev. 2016. Vol. 37, No. 11. P. 451–462. DOI: 10.1542/pir.2015-0125
11. Atiq F., Saes J.L., Punt M.C., et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders // E Clinical Medicine. 2021. Vol. 32. ID100726. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100726
12. Calloni T., Trezza A., Mazzoleni F., et al. Infant ossified cephalohematoma: a review of the surgical management and technical update // Neurosurg Sci. 2020. Vol. 64, No. 6. P. 552–557. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.05052-3
13. Ekéus C., Wrangsell K., Penttinen S., Aberg K. Neonatal complications among 596 infants delivered by vacuum extraction (in relation to characteristics of the extraction) // J Matern Fetal Neonatal Med. 2018. Vol. 31, No. 18. P. 2402–2408. DOI: 10.1080/14767058.2017.1344631
14. Blanc F., Bigorre M., Lamouroux A., Captier G. Early needle aspiration of large infant cephalohematoma: a safe procedure to avoid esthetic complications // Eur J Pediatr. 2020. Vol. 179, No. 2. P. 265–269. DOI: 10.1007/s00431-019-03487-5
15. Kandemirli S.G., Cingoz M., Bilgin C., Olman B. Temporal evolution of imaging findings in ossified cephalohematoma // J Craniofac Surg. 2020. Vol. 31, No. 4. P. e375–e378. DOI: 10.1097/SCS.0000000000006319
16. Kim K.M., Cho S.M., Yoon S.H., et al. Neurodevelopmental prognostic factors in 73 neonates with the birth head injury // Korean J Neurotrauma. 2018. Vol. 14, No. 2. P. 80–85. DOI: 10.13004/kjnt.2018.14.2.80
17. Offringa Y., Mottet N., Parant O., et al. Spatulas for entrapment of the after-coming head during vaginal breech delivery // Arch Gynecol Obstet. 2019. Vol. 299, No. 5. P. 1283–1288. DOI: 10.1007/s00404-019-05115-x
18. Ojumah N., Ramdhan R.C., Wilson C., et al. Neurological neonatal birth injuries: A literature review // Cureus. 2017. Vol. 9, No. 12. ID 1938. DOI: 10.7759/cureus.1938
19. Rhodes A., Neuman J., Blau J. Occipital mass in antenatal sonography // J Neonatal Perinatal Med. 2019. Vol. 12, No. 3. P. 321–324. DOI: 10.3233/NPM-1872
20. Üçer M., Taçyıldız A., Aydın I., et al. Observational Case analysis of neonates with large cephalohematoma // Cureus. 2021. Vol. 13, No. 4. ID 14415. DOI: 10.7759/cureus.14415
21. Ulma R.M., Sacks G., Rodoni B.M., et al. Management of calcified cephalohematoma of infancy: The University of Michigan 25-year experience management of calcified cephalohematoma of infancy // Plast Reconstr Surg. 2021. Vol. 148, No. 2. P. 409–417. DOI: 10.1097/PRS.0000000000008199
22. Vigo V., Battaglia D.I., Frassanito P., et al. Calcified cephalohematoma as an unusual cause of EEG anomalies: case report // J Neurosurg Pediatr. 2017. Vol. 19, No. 1. P. 46–50. DOI: 10.3171/2016.6.PEDS16120
23. Sanders Y.V., Fijnvandraat K., Boender J., et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: Relevance of pediatric-specific bleeding // J Hematol. 2015. Vol. 90, No. 12. P. 1142–1148. DOI: 10.1002/ajh.24195

REFERENCES

1. Afanas'ev YuI. *Gistologiya, ehmbriologiya, tsitologiya: uchebnik*. Ed. by Yu.I. Afanas'ev, N.A. Yurina. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 800 p. (In Russ.)
2. Volkodav OV, Zinchenko SA, Korsunskaya LL, et al. Patrimonial volume hemorrhage of the scalp. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2019;22(2):19–25. (In Russ.)
3. Iova AS. Osobennosti vedeniya novorozhdennykh s kefalogematomami: individualizirovannyi podkhod i minimal'naya invazivnost'. *StatusPraesens. Pediatriya i neonatologiya*. 2020;(3–4):101–105. (In Russ.)
4. Kiosov AF. Cephalohematomas in children. *Lechaschi Vrach*. 2019;(10):52–55. (In Russ.) DOI: 10.26295/0S.2019.61.42.010
5. Mirsadykov DA, Minozhov AM, Abdumazhitova MM, Makhmaev TI. Ariants of evolution calcificated kephalogematoma. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2010;(2):50–57. (In Russ.) DOI: 10.1016/S1697-2198(16)30107-0
6. Pertceva GM, Borscheva AA. Cephalohematoma. The search for factors, that trigger its occurrence. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;1(2):120–123. (In Russ.) DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-120-123
7. Sushchenko RA, Panchenko AS. Modern aspects in diagnostics and treatment cephalohematomas of newborns. *Transbaikalian medical bulletin*. 2022;(1):11–19. (In Russ.) DOI: 10.52485/19986173_2022_1_11
8. Shabalov NP. *Neonatologiya v 2 t. T. 1: uchebnoe posobie*. 7th edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 720 p. (In Russ.) DOI: 10.33029/9704-5770-2-NEO-2020-1-720
9. Abdul SJ, Boender JJ, Malfliet JJMC, et al. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 and bleeding phenotype in patients with von Willebrand disease. *J Haemophilia*. 2017;23(3):437–443. DOI: 10.1111/hae.13206
10. Akangire G, Carter B. Birth injuries in neonates. *Pediatr Rev*. 2016;37(11):451–462. DOI: 10.1542/pir.2015-0125
11. Atiq F, Saes JL, Punt MC, et al. Major differences in clinical presentation, diagnosis and management of men and women with autosomal inherited bleeding disorders. *E Clinical Medicine*. 2021;32:100726. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100726
12. Calloni T, Trezza A, Mazzoleni F, et al. Infant ossified cephalohematoma: a review of the surgical manage-

ment and technical update. *Neurosurg Sci*. 2020;64(6): 552–557. DOI: 10.23736/S0390-5616.20.05052-3
13. Ekéus C, Wrangsell K, Penttinen S, Aberg K. Neonatal complications among 596 infants delivered by vacuum extraction (in relation to characteristics of the extraction). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(18): 2402–2408. DOI: 10.1080/14767058.2017.1344631
14. Blanc F, Bigorre M, Lamouroux A, Captier G. Early needle aspiration of large infant cephalohematoma: a safe procedure to avoid esthetic complications. *Eur J Pediatr*. 2020;179(2):265–269. DOI: 10.1007/s00431-019-03487-5
15. Kandemirli SG, Cingoz M, Bilgin C, Olman B. Temporal evolution of imaging findings in ossified cephalohematoma. *J Craniofac Surg*. 2020;31(4):e375–e378. DOI: 10.1097/SCS.0000000000006319
16. Kim KM, Cho SM, Yoon SH, et al. Neurodevelopmental prognostic factors in 73 neonates with the birth head injury. *Korean J Neurotrauma*. 2018;14(2):80–85. DOI: 10.13004/kjnt.2018.14.2.80
17. Offringa Y, Mottet N, Parant O, et al. Spatulas for entrapment of the after-coming head during vaginal breech delivery. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5): 1283–1288. DOI: 10.1007/s00404-019-05115-x
18. Ojumah N, Ramdhan RC, Wilson C, et al. Neurological neonatal birth injuries: A literature review. *Cureus*. 2017;9(12):1938. DOI: 10.7759/cureus.1938
19. Rhodes A, Neuman J, Blau J. Occipital mass in antenatal sonography. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(3):321–324. DOI: 10.3233/NPM-1872
20. Üçer M, Taçyıldız A, Aydın I, et al. Observational Case analysis of neonates with large cephalohematoma. *Cureus*. 2021;13(4):14415. DOI: 10.7759/cureus.14415
21. Ulma RM, Sacks G, Rodoni BM, et al. Management of calcified cephalohematoma of infancy: The University of Michigan 25-year experience management of calcified cephalohematoma of infancy. *Plast Reconstr Surg*. 2021;148(2): 409–417. DOI: 10.1097/PRS.0000000000008199
22. Vigo V, Battaglia DI, Frassanito P, et al. Calcified cephalohematoma as an unusual cause of EEG anomalies: case report. *J Neurosurg Pediatr*. 2017;19(1):46–50. DOI: 10.3171/2016.6.PEDS16120
23. Sanders YV, Fijnvandraat K, Boender J, et al. Bleeding spectrum in children with moderate or severe von Willebrand disease: Relevance of pediatric-specific bleeding. *J Hematol*. 2015;90(12):1142–1148. DOI: 10.1002/ajh.24195

◆ Информация об авторах

Руслан Алексеевич Сущенко — ассистент, кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия. E-mail: ruslansushko@bk.ru

**Александра Сергеевна Панченко* — д-р мед. наук, профессор, кафедра неонатологии и неонатальной реаниматологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sashawomen@mail.ru

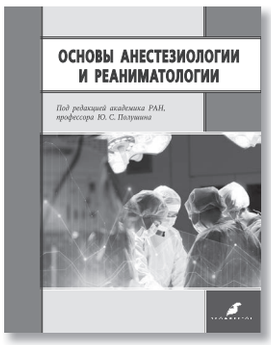
◆ Information about the authors

Ruslan A. Sushchenko — Assistant Professor, Department of hospital surgery with a course of pediatric surgery. Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia. E-mail: ruslansushko@bk.ru

**Alexandra S. Panchenko* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Neonatology and Neonatal Resuscitation, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sashawomen@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭКО • ВЕКТОР



Александрович Ю.С., Барсукова И.М.
и др.; под ред. Ю.С. Полушина
**ОСНОВЫ АНЕСТЕЗИОЛОГИИ
И РЕАНИМАТОЛОГИИ**

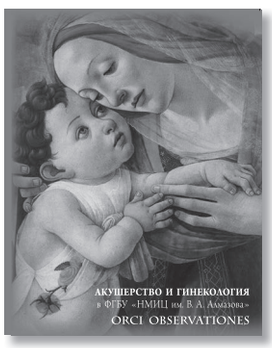
НОВИНКА



**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/PED14387-96
Научная статья

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ГИПОФИЗА СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ КРЫС ПРИ ИЗМЕНЕНИИ СВЕТОВОГО РЕЖИМА

Е.Г. Батоцыренова [1, 2], М.В. Мельникова [2], А.В. Бельская [2], Д.О. Иванов [1], В.А. Кашуро [1, 3, 4], Е.Н. Красникова [1], А.В. Шарабанов [5]

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

[2] Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

[3] Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия;

[4] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

[5] Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, пос. Светлые Горы, Московская обл., Россия

Для цитирования: Батоцыренова Е.Г., Мельникова М.В., Бельская А.В., Иванов Д.О., Кашуро В.А., Красникова Е.Н., Шарабанов А.В. Влияние пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя на когнитивные функции крыс при изменении светового режима // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 87–96. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14387-96

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Нарушение циркадианных ритмов может вызвать значительные повреждения процессов обработки сенсорной информации, обучения и памяти. В то же время структура эндогенных биологических часов способствует адаптации организма к изменениям условий существования биосистемы во внешней среде. Возможности синхронизации эндогенных ритмов организма с нарушенной световой периодичностью является актуальной проблемой современного общества, где используются разные ритмы трудовой, двигательной, познавательной активности.

Цель – изучить влияние пептидов из гипофиза Северного оленя на показатели когнитивных функций крыс при длительном изменении светового режима на модели с измененной клеточной осцилляцией за счет оксидативного стресса, вызванного отравлением животных тиопенталом натрия в полулетальной дозе.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 56 белых крысах-самцах породы Вистар после острого отравления тиопенталом натрия в дозе 85 мг/кг в условиях светового десинхроноза. В тесте условного рефлекса пассивного избегания оценивались когнитивные функции животных после двухнедельной фармакологической коррекции клеточным экстрактом гипофиза Северного оленя в дозе 100 мг/кг.

Результаты. Пептидный экстракт гипофиза Северного оленя способствует изменению высших интегративных функций центральной нервной системы при нарушенной периодичности поступления светового сигнала. Полученные результаты свидетельствуют о хронобиотической активности пептидного экстракта гипофиза Северного оленя в дозе 100 мкг/кг при интраназальном введении.

Выводы. Изменение светового режима в течение 1 мес. в условиях измененной клеточной осцилляции приводило к нарушению высших интегративных функций центральной нервной системы у крыс, что сопровождалось повышением скорости угасания рефлекса и нарушением процессов консолидации памяти; в условиях постоянного освещения данные нарушения более выражены. Результатом фармакологической коррекции этих изменений пептидным экстрактом гипофиза Северного оленя стало улучшение процессов консолидации памяти и воспроизведения информации (увеличение количества обученных животных при изменении светового режима).

Ключевые слова: световой десинхроноз; пептиды; условная реакция пассивного избегания; когнитивные функции; фармакологическая коррекция.

Поступила: 26.04.2023 **Одобрена:** 18.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14387-96
Research Article

EFFECT OF REINDEER PITUITARY PEPTIDE EXTRACT ON COGNITIVE FUNCTIONS IN RATS WITH CHANGES LIGHT REGIME

Ekaterina G. Batotsyrenova [1, 2], Margarita V. Melnikova [2], Alisa V. Belskaya [2], Dmitry O. Ivanov [1], Vadim A. Kashuro [1, 3, 4], Elena N. Krasnikova [1], Andrei V. Sharabanov [5]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;
[3] Herzen State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia;
[4] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;
[5] Scientific Center of Biomedical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, village Svetlye Gory, Moscow Region, Russia

For citation: Batotsyrenova EG, Melnikova MV, Belskaya AV, Ivanov DO, Kashuro VA, Krasnikova EN, Sharabanov AV. Effect of reindeer pituitary peptide extract on cognitive functions in rats with changes light regime. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(3):87–96. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14387-96

ABSTRACT

BACKGROUND: Disruption of circadian rhythms can cause significant damage to sensory processing, learning, and memory. At the same time, the structure of the endogenous biological clock contributes to the adaptation of the organism to changes in the conditions for the existence of a biosystem in the external environment. The possibility of synchronization of the endogenous rhythms of the organism with disturbed light periodicity is an urgent problem of modern society, where different rhythms of labor, motor, cognitive activity are used.

AIM: To study the effect of peptides from the pituitary gland of the Reindeer on the parameters of cognitive functions in rats with a long-term change in the light regime on models with altered cellular oscillation due to oxidative stress caused by poisoning of animals with sodium thiopental in a half-lethal dose.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted on 56 white Wistar male rats after acute poisoning with sodium thiopental at a dose of 85 mg/kg under conditions of light desynchronosis. In the passive avoidance conditioned reflex test, the cognitive functions of animals were assessed after a two-week pharmacological correction with a cellular extract of the pituitary gland of the Reindeer at a dose of 100 mg/kg.

RESULTS: The peptide extract of the pituitary gland of the Reindeer contributes to the change in the higher integrative functions of the central nervous system in case of disturbed periodicity of the light signal. The results obtained indicate the chronobiotic activity of the peptide extract of the pituitary gland of the Reindeer at a dose of 100 μg/kg when administered intranasally.

CONCLUSIONS: The light regime change for 1 month under conditions of altered cellular oscillation led to impaired of the higher integrative functions of the central nervous system in rats, which was accompanied by an increase in the rate of reflex extinction and a disturbance of the processes of memory consolidation; under conditions of constant light, these disorders are more pronounced. The result of the pharmacological correction of these changes with the reindeer pituitary peptide extract was an improvement in the processes of memory consolidation and information reproduction (an increase in the number of trained animals with a change in the light regime).

Keywords: light desynchronosis; peptides; passive avoidance conditional reaction; cognitive functions; pharmacological correction.

Received: 26.04.2023 **Revised:** 18.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ежедневные изменения окружающей среды зависят от вращения Земли вокруг своей оси с периодом примерно равным 24 ч. Живые системы для адаптации к этим циклам используют эндогенные циркадианные часы. Биологические часы управляют многими физиологическими реакциями, чтобы привести организм в соответствие с ритмами окружающей среды. Однако ритмы сохраняются даже в отсутствие одного из основных внешних ритмозадателей, такого как свет [9, 11].

Структура эндогенных биоритмов определяется как упорядоченная совокупность взаимосвязанных колебательных систем — осцилляторов. Осцилляторы одного иерархического уровня функционируют параллельно, разных уровней — последовательно. Согласно данным литературы, одними из локальных осцилляторов служат клеточные окислительно-восстановительные реакции. На уровне транскрипции клеточные часы контролируют качество и количество многих антиоксидантных белков, кофакторов, ферментов [13]. Редокс-статус клетки является источником эндогенной информации об интенсивности и направленности метаболизма, который обеспечивает двигательную активность животных и необходимые когнитивные навыки для адаптации к изменениям во внешней среде [12, 14]. Известно, что нарушение циклов свет – темнота приводит к достаточно серьезным изменениям в физиологии, поведении и настроении [6], то есть значительно влияет на функции центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время показано, что количество синапсов и форма нейронов меняется в течение суток, осциллирует в соответствии с циркадианными ритмами, генерируемыми эндогенными биологическими часами, либо зависит напрямую от стимулов, поступающих из внешней среды. Подобные изменения называют циркадианной пластичностью, и они необычайно важны для процессов обработки сенсорной информации, обучения и памяти. Нарушение циркадианных ритмов может вызвать значительные повреждения мозговых функций [10]. С другой стороны, изменение поведенческих процессов, эмоциональный фон влияют на скорость метаболических реакций, тем самым синхронизируя эндогенные ритмы с реальной обстановкой во внешней среде. Соответственно, физическая, психическая и эмоциональная компоненты, составляющие основу когнитивных функций, являются ведущей формой взаимодействия животного с внешним миром. Одним из примеров животного, обладающего мощными адаптационными приспособлениями к экстремальному существованию в условиях полярной ночи и полярного дня, является Северный олень (*Rangifer tarandus*). Предполагается, что наличие кормовой базы и соответствующее пищевое поведение служат основой взаимодействия этих животных с окружающей средой. Существует также мнение, что для адаптации к световому режиму этими животными используется нециркадианная ритмика синтеза мелатонина, а экспрессия «классических часовых генов» нарушена или ослаблена [11].

Существуют различные виды светового десинхроноза (нарушение ритмики внешнего ритмозадателя), обусловленные как природными условиями (естественный режим освещения в северной части России, в Арктике и Антарктике), так и техногенными причинами (работа в ночную смену, трансмеридиональные перелеты). Длительное воздействие экстремального фактора приводит к развитию десинхроноза — патологического состояния организма, возникающего под действием экстремального фактора и характеризующегося десинхронизацией биоритмов, что способствует нарушению работоспособности и здоровья человека.

В проведенном исследовании для изучения светового десинхроноза и возможностей его коррекции был использован пептидный экстракт гипофиза Северного оленя. Регуляторные пептиды — это вырабатываемые организмом соединения, выполняющие важные нейромедиаторные, модулирующие и интегративные задачи. Они являются связующим звеном между основными системами организма (нервной, эндокринной, иммунной). Значимость регуляторных пептидов существенно возрастает при воздействии на организм негативных факторов (стрессы, повреждения). Пептиды признаны высокоизбирательными, эффективными, селективными веществами, и в то же время относительно безопасными, чем объясняется повышенный к ним интерес в фармацевтических исследованиях [4, 15].

Цель исследования — изучение влияния пептидов из гипофиза Северного оленя на показатели когнитивных функций крыс при длительном изменении светового режима на модели с измененной клеточной осцилляцией за счет оксидативного стресса, вызванного отравлением животных тиопенталом натрия в полулетальной дозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на белых крысах-самцах породы Вистар массой 180–220 г. Длительность акклиматизационного периода для животных составляла 14 дней. Животные содер-

жались в виварии в соответствии с требованиями ГОСТ 33044–2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики» при свободном доступе к воде и пище.

Животные были разделены на три группы: интактная, контрольная и опытная. Крысам из контрольной и опытной группы вводили депримирующий агент тиопентал натрия, внутрибрюшинно, однократно в полулетальной дозе 85 мг/кг массы животного. Животные из интактной группы получили физиологический раствор. После острого отравления типенталом натрия выжившие животные из контрольной и опытной группы были помещены в условия с разным режимом освещения: режим обычного освещения (12/12, светодиодное освещение, 500 лк), режим постоянного освещения и режим постоянной темноты на 1 мес. Животные интактной группы так же были размещены в разные режимы освещения, описанные выше. Таким образом, в каждом режиме освещения было 3 группы животных: интактная, контрольная и опытная. В каждой группе по 10 животных. Крысам опытной группы в каждом режиме освещения вводили пептидный экстракт гипофиза Северного оленя в течение 14 дней после отравления тиопенталом натрия в первую половину объективного дня в дозе 100 мкг/кг, интраназально, 1 раз в сутки (фармакологическая коррекция).

Через 1 мес. изучались когнитивные функции крыс в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ). УРПИ позволяет изучить основные закономерности образования условного рефлекса, оценить влияние неблагоприятного фактора на процессы формирования, фиксации и воспроизведения временных связей. Условная реакция пассивного избегания болевого раздражения — метод, основанный на выработке условной реакции пассивного избегания в челночной камере у крыс в ответ на безусловный электрокожный болевой раздражитель, предъявляемый в темном отсеке камеры. Крысу помещают в светлый отсек. Вследствие своих биологических особенностей крыса предпочитает находиться в темном помещении. Время перехода животного из светлого в темный отсек регистрируется как латентный период первого захода ($ЛП_0$). При переходе в темный отсек животное получает болевое электрокожное раздражение через электродный пол (обучение). Для воспроизведения полученной информации крысу помещают в светлый отсек через 2 и 24 ч после обучения. В течение 2 мин регистрируют следующие параметры: количество обученных крыс (не зашедших в темную камеру на протяжении 2 мин) в процентах от общего количества животных и латентный период первого захода через 2 и 24 ч после обучения ($ЛП_2$ и $ЛП_{24}$).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения AtteStat, версия 13. В качестве непараметрического критерия использован критерий Манна – Уитни. Вывод о статистической достоверности различий между группами принимали при $p \leq 0{,}05$ и ниже.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено, что через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия в группе животных, находившихся при обычном освещении (12/12) и не получавших пептидного экстракта из гипофиза Северного оленя (контрольная группа), количество обученных животных через 2 ч после обучения составило 30 %, что было в 3 раза меньше по сравнению с интактной группой (табл. 1). В группе, получавшей пептидный экстракт гипофиза, количество обученных животных увеличивалось до 80 %. Через 24 ч количество обученных животных в группе без фармакологической коррекции снизилось до 20 %, а в группе с фармакологической коррекцией составило 80 %. Применение пептидного экстракта гипофиза у животных с измененной хроноструктурой, находившихся при обычном освещении, привело к достоверному увеличению латентного периода захода в темный отсек через 2 ч после обучения на 68,1 % по сравнению со значениями этого показателя в группе контрольных животных. При этом в контрольной группе латентный период захода в темный отсек через 2 ч после обучения достоверно снижался на 51,2 % по сравнению с интактной группой. Через 24 ч после обучения латентный период захода в темный отсек в группе контрольных животных достоверно снижался на 65,5 % по сравнению с интактной группой. Применение пептидного экстракта гипофиза Северного оленя достоверно увеличило это время в 2,5 раза по сравнению со значениями этого показателя в группе контрольных животных при обычном освещении.

Таким образом, через 1 мес. после отравления тиопенталом натрия в полулетальной дозе у экспериментальных животных, находившихся в условиях обычного светового режима, наблюдались нарушения высших интегративных функций ЦНС. Полученные результаты объясняются нейротоксическим действием барбитуратов, связанным с доставкой и утилизацией кислорода в клетки ЦНС, что проявляется в увеличении концентрации активных форм кислорода, в снижении активности супероксиддисмутазы, инициации апоптоза и по-

Таблица 1 / Table 1

Фармакологическая коррекция показателей теста условной реакции пассивного избегания у крыс-самцов при обычном освещении через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия
Pharmacological correction of parameters of the passive avoidance conditioned reflex test in male rats under normal lighting for 1 month after acute poisoning with sodium thiopental

Исследуемый показатель / Researched parameter ($M \pm m$)	Экспериментальные группы / Experimental groups		
	интактные / intact ($n = 10$)	без коррекции (контроль) / without correction (control) ($n = 10$)	пептидный экстракт гипофиза / pituitary gland peptide extract ($n = 10$)
Латентный период первого захода, с / Latent period of the first entry, s	22,7 ± 4,4	21,3 ± 4,6	26,7 ± 5,7
Латентный период захода через 2 ч, с / Latent period of entry after 2 hours, s	108,3 ± 11,7	52,8 ± 17,1**	88,8 ± 15,9*
Процент обученных животных через 2 ч после обучения / Percentage of trained animals 2 hours after training	90	30	80
Латентный период захода через 24 ч, с / Latent period of entry after 24 hours, s	102,2 ± 11,8	37,3 ± 15,8**	93,7 ± 13,9*
Процент обученных животных через 24 ч после обучения / Percentage of trained animals 24 hours after training	90	20	70

*Достоверно в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни); **достоверно в сравнении с интактной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни).
*Significantly compared with the control group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test); **significantly compared with the intact group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test).

следующей массовой деструкцией нейронов [8]. Оксидативный стресс изменил ритмичность синтеза антиоксидантных ферментов, что привело к нарушению энергоснабжения, необходимого для правильного функционирования нейронов, и как следствие, снижение скорости синтеза белка, нарушение синаптической пластичности приводит к нарушению формирования памяти [1, 2, 5, 13]. Применение пептидного экстракта гипофиза Северного оленя способствовало цитопротективному процессу, что увеличило процент обученных животных [3, 7].

В табл. 2 представлены результаты теста УРПИ при постоянном освещении у крыс-самцов через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия в полулетальной дозе и при использовании пептидного экстракта Северного оленя. Через 2 ч после обучения наблюдалось снижение в 2 раза процента обученных животных в контрольной группе по сравнению с интактной группой. Применение пептидного экстракта гипофиза Северного оленя приводило к 100 % количеству обученных животных. Через 24 ч количество обученных животных в группе без фармакологической коррекции составляло 30 %, а в группе с фармакологической коррекцией — 80 %. Отмечалось достоверное увеличение латентного периода первого захода в темный отсек в контрольной группе в 2,5 раза по сравнению с данным показателем животных интактной группы. При использовании клеточного экстракта гипофиза латентный период через 2 ч после обучения достоверно увеличился на 43,0 % по сравнению со значениями этого показателя в группе контрольных животных. Через 24 ч после обучения латентный период захода в темный отсек в группе контрольных животных был достоверно ниже на 40,0 % по сравнению с интактной группой. При применении пептидного экстракта гипофиза Северного оленя происходило достоверное увеличение исследуемого показателя на 81,2 % по сравнению с группой контрольных животных.

Изменение светового режима на постоянное освещение в течение 1 мес. вносит существенный вклад в поведение животных после острого отравления тиопенталом натрия. Это выражается в значительном увеличении латентного периода первого захода в темный отсек, через 2 и 24 ч, что свидетельствует о нарушенном психоэмоциональном состоянии животных. Сочетанное воздействие химического и физического факторов

Таблица 2 / Table 2

Фармакологическая коррекция показателей теста условной реакции пассивного избегания у крыс-самцов при постоянном освещении через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия

Pharmacological correction of parameters of the passive avoidance conditioned reflex test in male rats under constant illumination for 1 month after acute poisoning with sodium thiopental

Исследуемый показатель / Researched parameter ($M \pm m$)	Экспериментальные группы / Experimental groups		
	интактные / intact ($n = 10$)	без коррекции (контроль) / without correction (control) ($n = 10$)	пептидный экстракт гипофиза / pituitary gland peptide extract ($n = 10$)
Латентный период первого захода, с / Latent period of the first entry, s	22,9 ± 11,3	56,6 ± 17,4**	18,0 ± 4,2
Латентный период захода через 2 ч, с / Latent period of entry after 2 hours, s	98,9 ± 14,2	83,9 ± 15,3	120,0 ± 0,0*
Процент обученных животных через 2 ч после обучения / Percentage of trained animals 2 hours after training	80	40	100
Латентный период захода через 24 ч, с / Latent period of entry after 24 hours, s	101,3 ± 12,6	60,7 ± 14,2**	110,5 ± 9,5*
Процент обученных животных через 24 ч после обучения / Percentage of trained animals 24 hours after training	80	30	80

*Достоверно в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни); **достоверно в сравнении с интактной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни).

*Significantly compared with the control group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test); **significantly compared with the intact group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test).

не сопровождалось аддитивным эффектом, так как количество обученных животных через 2 и 24 ч существенным образом не изменялось в этих группах. Тем не менее применение пептидного экстракта гипофиза Северного оленя оказало больший эффект у отравленных животных с измененным световым режимом по сравнению с отравленными животными без изменения такового. Данный факт свидетельствует о влиянии светового сигнала на чувствительность метаболизма в клетках ЦНС к действию пептидов после выраженного оксидативного стресса.

В табл. 3 представлены результаты теста УРПИ при постоянной темноте у крыс-самцов через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия в полулетальной дозе и действия фармакологической субстанции.

При изменении освещения на постоянную темноту после оксидативного стресса, вызванного тиопенталом натрия в дозе LD50, выявлено достоверное снижение латентного периода первого захода в темный отсек в опытной группе с фармакологической коррекцией пептидным экстрактом гипофиза Северного оленя на 83,7 % по сравнению с животными из контрольной группы. Латентный период первого захода в темный отсек через 2 и 24 ч после обучения в контрольной группе незначительно снижался, а в опытной группе незначительно повышался по сравнению с интактной группой. Через 1 мес. в контрольной группе животных через 2 ч после обучения наблюдалось снижение количества обученных животных до 60 %, что было ниже на 20 % по сравнению с интактной. В опытной группе количество обученных животных находится на уровне интактной группы. Через 24 ч по количеству обученных животных наблюдалась сходная тенденция.

Изменение в течение 1 мес. светового режима на постоянную темноту снизило процент обученных животных после отравления по сравнению с интактной группой, находившихся в том же световом режиме, но не так выраженно, как при постоянном освещении. Использование фармакологической коррекции пептидным экстрактом гипофиза Северного оленя восстановило способность к выработке условного рефлекса, формированию памятного следа.

Полученные данные о воздействии пептидного экстракта гипофиза Северного оленя на высшие интегративные функции ЦНС в отсутствие внеш-

Таблица 3 / Table 3

Фармакологическая коррекция показателей теста условной реакции пассивного избегания у крыс-самцов при постоянной темноте через 1 мес. после острого отравления тиопенталом натрия
Pharmacological correction of parameters of the passive avoidance conditioned reflex test in male rats under constant darkness for 1 month after acute poisoning with sodium thiopental

Исследуемый показатель / Researched parameter ($M \pm m$)	Экспериментальные группы / Experimental groups		
	интактные / intact ($n = 10$)	без коррекции (контроль) / without correction (control) ($n = 10$)	пептидный экстракт гипофиза / pituitary gland peptide extract ($n = 10$)
Латентный период первого захода, с / Latent period of the first entry, s	42,3 ± 14,3	46,2 ± 13,0	7,5 ± 1,6*
Латентный период захода через 2 ч, с / Latent period of entry after 2 hours, s	97,5 ± 11,6	83,4 ± 15,3	100,0 ± 13,4
Процент обученных животных через 2 ч после обучения / Percentage of trained animals 2 hours after training	80	60	80
Латентный период захода через 24 ч, с / Latent period of entry after 24 hours, s	78,2 ± 17,2	71,0 ± 16,5	90,7 ± 15,2
Процент обученных животных через 24 ч после обучения / Percentage of trained animals 24 hours after training	70	50	80

*Достоверно в сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни); **достоверно в сравнении с интактной группой ($p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни).
*Significantly compared with the control group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test); **significantly compared with the intact group ($p \leq 0,05$; Mann–Whitney test).

него ритмозадателя свидетельствуют, вероятно, об изменении экспрессии часовых генов или/и об усилении активности периферических ритмозадателей. Результаты использования пептидной субстанции свидетельствуют о хронобиотической активности пептидного экстракта гипофиза Северного оленя в дозе 100 мкг/кг при интраназальном введении.

ВЫВОДЫ

1. Изменение светового режима в течение 1 мес. в условиях измененной клеточной осцилляции приводило к нарушению высших интегративных функций ЦНС у крыс. Это сопровождалось повышением скорости угасания рефлекса и нарушением процессов консолидации памяти, при этом в условиях постоянного освещения данные нарушения более выражены.

2. Результатом фармакологической коррекции этих изменений пептидным экстрактом гипофиза Северного оленя в дозе 100 мкг/кг при интраназальном введении стало улучшение процессов консолидации памяти и воспроизведения информации (увеличение количества обученных животных при изменении светового режима).

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. Исследование одобрено комиссией по биоэтике ФГБУН ИТ ФМБА России, протокол № 1 от 2018 г.

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. Ethical approval: the study was approved by the Commission on Bioethics of the FSBI IT FMBA of Russia, Protocol No. 1, 2018

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жиляева Е.Х., Кашуро В.А. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхроноза // Всероссийская конференция с международным участием: «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии»; Октябрь, 20–21, 2016; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург, 2016. С. 19–20.
2. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Иванов М.Б. Маркеры энергетического обмена в условиях нарушения энергетического обмена // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017. Т. 20, № 11. С. 39–42.
3. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Шарабанов А.В., и др. Эффективность пептидного продукта из гипофиза Северного оленя в качестве антиоксидантного средства при сочетанном воздействии светового десинхроноза и депримирующего агента // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66, № 7–8. С. 20–29. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29
4. Головко А.И., Батоцыренова Е.Г., Комов Ю.В., и др. Обзор лекарственных препаратов для коррекции нарушений ЦНС, развившихся в результате действия нейротоксикантов // Medline.ru. 2022. Т. 23, № 1. С. 385–419.
5. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г., Кашина Т.В., и др. Влияние десинхроноза на изменение активности фосфоенолпируваткарбоксикиназы // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. Сочи, 2015. С. 154–156.
6. Кострова Т.А., Лисицкий Д.С., Батоцыренова Е.Г., и др. Исследование сочетанного действия тиопентала натрия и нарушения циркадианных ритмов на поведенческие реакции лабораторных животных // Medline.ru. 2018. Т. 19. С. 167–181.
7. Шарабанов А.В., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., и др. Антиоксидантный эффект экстрактов пептидной природы с модифицированным высвобождением при световом десинхронозе // Биомедицина. 2022. Т. 18, № 3. С. 50–57. DOI: 10.33647/2074-5982-18-3-50-57
8. Швецов А.В., Батоцыренова Е.Г., Степанов С.В., Иванов М.Б. Исследование маркеров структурно-функциональных нарушений центральной нервной системы крыс на экспериментальной модели тиопенталовой комы // Нейрохимия. 2016. Т. 33, № 4. С. 332–336. DOI: 10.7868/S1027813316040099
9. Cambras T., Castejón L., Díez-Noguera A. Social interaction and sex differences influence rat temperature circadian rhythm under LD cycles and constant light // Physiol Behav. 2011. Vol. 103, No. 3–4. P. 365–371. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.03.010
10. Krzeptowski W., Hess G., Pyza E. Circadian plasticity in the brain of insects and rodents // Front Neural Circuits. 2018. Vol. 12. ID 32. DOI: 10.3389/fncir.2018.00032
11. Lu W., Meng Q.-J., Tyler N.J.C., et al. A circadian clock is not required in an arctic mammal // Curr Biol. 2010. Vol. 20, No. 6. P. 533–537. DOI: 10.1016/j.cub.2010.01.042
12. Nelson R.J., Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism // Proc Nutr Soc. 2018. Vol. 77, No. 3. P. 223–229. DOI: 10.1017/S0029665118000198
13. Rey G., Reddy A.B. Interplay between cellular redox oscillations and circadian clocks // Diabetes Obes Metab. 2015. Vol. 17, No. S1. P. 55–64. DOI: 10.1111/dom.12519
14. Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock // Nat Rev Genet. 2017. Vol. 18. P. 164–179. DOI: 10.1038/nrg.2016.150
15. Vyunova T.V., Andreeva L.A., Shevchenko K.V., Myasoedov N.F. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism // J Labelled Comp Radiopharm. 2019. Vol. 62, No. 12. P. 812–822. DOI: 10.1002/jlcr.3785

REFERENCES

1. Batotsyrenova EG, Kostrova TA, Zhilyaeva EKh, Kashuro VA. Izmenenie pokazatelei antioksidantnoi sistemy pri ostrom tyazhelom otravlenii tiopentalom natriya v otdalennyi period v usloviyakh desinkhronoza. Proceedings of the All-Russian conferences with international participation "*Okislitel'nyi stress v psikhiatrii i nevrologii*"; 20–21 Oct 2016; Saint Petersburg. Saint Petersburg, 2016. P. 19–20. (In Russ.)
2. Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Ivanov MB. Markery ehnergeticheskogo obmena v usloviyakh narusheniya ehnergeticheskogo obmena. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2017;20(11):39–42. (In Russ.)
3. Batotsyrenova EG, Kashuro VA, Sharabanov AV, et al. The efficacy of a peptide product from the pituitary gland of rangifer tarandus as an antioxidant agent under the combined effects of light desynchronosis and depriming toxicant. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(7–8):20–29. (In Russ.) DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-7-8-20-29
4. Golovko AI, Batotsyrenova EG, Komov YuV, et al. Review of drugs for the correction of cns disorders developed as a result of the action of neurotoxicants. *Medline.ru*. 2022;23(1):385–419. (In Russ.)
5. Kashuro VA, Batotsyrenova EG, Kashina TV, et al. Vliyanie desinkhronoza na izmenenie aktivnosti fosfoenolpiruvatkarboksikinazy. *Proceedings of the III All-*

Russian science and practice conferences. Sochi, 2015. P. 154–156. (In Russ.)
6. Kostrova TA, Lisitsky DS, Batotsyrenova EG, et al. Investigation of the consistent action of thiopental sodium the infringement of circadian rhythms on behavioral reactions of laboratory animals. *Medline.ru*. 2018;19:167–181. (In Russ.)
7. Sharabanov AV, Batotsyrenova EG, Kashuro VA, et al. Antioxidant effect of modified-release peptide extracts in correcting light desynchronosis. *Journal Biomed*. 2022;18(3):50–57. (In Russ.) DOI: 10.33647/2074-5982-18-3-50-57
8. Shvetsov AV, Batotsyrenova EG, Stepanov SV, Ivanov MB. Markers of structural and functional impairments of the central nervous system in an experimental model of thiopental coma. *Neurochemical Journal*. 2016;33(4): 332–336. (In Russ.) DOI: 10.7868/S1027813316040099
9. Cambras T, Castejón L, Díez-Noguera A. Social interaction and sex differences influence rat temperature circadian rhythm under LD cycles and constant light. *Physiol Behav*. 2011;103(3–4):365–371. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.03.010
10. Krzeptowski W, Hess G, Pyza E. Circadian plasticity in the brain of insects and rodents. *Front Neural Circuits*. 2018;12:32. DOI: 10.3389/fncir.2018.00032
11. Lu W, Meng Q-J, Tyler NJC, et al. A circadian clock is not required in an arctic mammal. *Curr Biol*. 2010;20(6): 533–537. DOI: 10.1016/j.cub.2010.01.042
12. Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(3): 223–229. DOI: 10.1017/S0029665118000198
13. Rey G, Reddy AB. Interplay between cellular redox oscillations and circadian clocks. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(S1):55–64. DOI: 10.1111/dom.12519
14. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*. 2017;18: 164–179. DOI: 10.1038/nrg.2016.150
15. Vyunova TV, Andreeva LA, Shevchenko KV, Myasoedov NF. An integrated approach to study the molecular aspects of regulatory peptides biological mechanism. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2019;62(12):812–822. DOI: 10.1002/jlcr.3785

◆ Информация об авторах

**Екатерина Геннадьевна Батоцыренова* — канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова ФМБА», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Маргарита Викторовна Мельникова — научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии — испытательного центра изделий медицинского назначения. ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова ФМБА», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: margarita10108@mail.ru

Алиса Владимировна Бельская — научный сотрудник, заместитель руководителя испытательного центра лаборатории лекарственной токсикологии — испытательного центра изделий медицинского назначения. ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии С.Н. Голикова ФМБА», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: belskayaalisa@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. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

◆ Information about the authors

**Ekaterina G. Batotsyrenova* — PhD, Associate Professor, Biological Chemistry Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, Biochemical Toxicology and Pharmacology Laboratory, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Margarita V. Melnikova — Researcher, Laboratory of Drug Toxicology — Testing Center for Medical Devices. Golikov Research Center of Toxicology, Federal Medical and biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: margarita10108@mail.ru

Alisa V. Belskaya — Researcher, Deputy Head of the Testing Center of the Laboratory of Drug Toxicology — Testing Center for Medical Devices. Golikov Research Center of Toxicology, Federal Medical and biological Agency. Saint Petersburg, Russia. E-mail: belskayaalisa@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. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Вадим Анатольевич Кашуро — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kashuro@yandex.ru

Елена Николаевна Красникова — канд. хим. наук, доцент кафедры биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: enkrasnikova@gmail.com

Андрей Вячеславович Шарабанов — научный сотрудник. ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА», п. Светлые горы, Московская обл., Россия. E-mail: avsharabanov@gmail.com

◆ Information about the authors

Vadim A. Kashuro — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kashuro@yandex.ru

Elena N. Krasnikova — PhD Chem. Sci., Associate Professor, Department of Biological Chemistry. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: enkrasnikova@gmail.com

Andrei V. Sharabanov — Researcher. Scientific Center of Biomedical Technologies, Federal Medical and biological Agency, village Svetlye Gory, Moscow Region, Russia. E-mail: avsharabanov@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14397-110
Обзорная статья

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЧЕРТЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Л.О. Клименко [1], М.Е. Мельников [1], С.А. Кулева [1, 2], Г.В. Кондратьев [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Клименко Л.О., Мельников М.Е., Кулева С.А., Кондратьев Г.В. Молекулярно-генетические черты и факторы риска развития нейробластомы // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 97–110. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14397-110

АННОТАЦИЯ

Нейробластома — наиболее распространенная экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, составляющая 8–15 % всех злокачественных новообразований у детей. Уникальность этиологии и патогенеза нейробластомы создают значительные трудности для клиницистов в силу непредсказуемости течения заболевания: опухоль может как регрессировать, так и привести к летальному исходу за короткое время, проявляя значительную невосприимчивость к проводимой терапии. Именно поэтому для эффективной ранней диагностики опухоли необходимо понимание факторов риска, особенностей этиологии данного новообразования, механизмов его возникновения и дальнейшего развития. К настоящему времени определен ряд разнообразных факторов риска, обусловленных как генетическими перестройками, так и аспектами, связанными с течением беременности, рождением и образом жизни родителей ребенка. Список данных факторов все еще остается незавершенным, и исследования по их выявлению продолжаются по настоящий день. Большую роль играет морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика. Недифференцированные и низкодифференцированные варианты нейробластомы часто ассоциированы с *MYCN*-амплификацией и иными хромосомными аберрациями, определяемыми при молекулярно-генетическом исследовании. На процесс раннего развития опухоли в основном влияет хромосомная нестабильность, которая, вероятно, обусловливает возможность приобретения тех или иных генетических изменений, что также определяет прогноз и дальнейшие терапевтические опции. В данной статье мы выделили наиболее показательные факторы риска, сравнив результаты разнообразных исследований.

Ключевые слова: нейробластома; дети; гистологическая структура; генетическая предрасположенность; прогностические факторы.

Поступила: 27.04.2023 **Одобрена:** 15.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14397-110
Review Article

MOLECULAR GENETIC TRAITS AND RISK FACTORS FOR NEUROBLASTOMA

Lada O. Klimenko [1], Maksim E. Melnikov [1], Svetlana A. Kulyova [1, 2], Gleb V. Kondratiev [1]
[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Klimenko LO, Melnikov ME, Kulyova SA, Kondratiev GV. Molecular genetic traits and risk factors for neuroblastoma. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(3):97–110. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14397-110

ABSTRACT

Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in childhood, accounting for 8–15% of all malignant neoplasms in children. The uniqueness of the neuroblastoma etiology and pathogenesis creates significant difficulties for doctors due to the unpredictability of the course of the disease: the tumor can regress and lead to death in a short time, showing significant immunity to ongoing therapy. Early diagnosis of a tumor is necessary to understand the risk factors, the etiology, the mechanisms of neuroblastoma occurrence and further development. To date, a number of different risk factors have been identified, related both to genetic aspects and to aspects related to the course of pregnancy, birth and lifestyle of the child's parents. The list of these risk factors is still incomplete and research to identify new factors continues to this day. Morphological and molecular genetic diagnostics play an important role in this. Undifferentiated and low-differentiated variants of neuroblastoma are often associated with *MYCN* amplification and other chromosomal aberrations determined by molecular genetic research. Chromosomal instability plays an important role in the process of early tumor development, which probably causes the possibility of acquiring certain genetic changes, which also determines the prognosis and further therapeutic options. In this article, we have identified the most significant risk factors by comparing the results of various studies.

Keywords: neuroblastoma; children; histological pattern; genetic predisposition; prognostic factors.

Received: 27.04.2023 **Revised:** 15.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома — наиболее распространенная экстракраниальная солидная опухоль детского возраста, на ее долю приходится от 8 до 15 % всех онкологических заболеваний у детей [19, 21, 25, 37, 38]. Показатель заболеваемости составляет 0,85–1,2 случая на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 18 лет [4, 9]. Мальчики болеют несколько чаще, чем девочки (соотношение по полу 1,2 : 1) [7, 47]. Клинически нейробластома ведет себя крайне непредсказуемо: она может как спонтанно регрессировать, дифференцироваться в более доброкачественные варианты, так и приводить к летальному исходу в связи с бурным прогрессированием злокачественного процесса [15, 34]. Данный вид образований обычно встречается у младенцев (средний возраст дебюта заболевания 18–22 мес.), однако иногда опухоль может быть выявлена антенатально или сразу после рождения [4, 13, 18, 19, 38, 40]. У младенцев и детей до года, например, образование может регрессировать спонтанно, тогда как у более старших пациентов оно может реверсировать из нейробластомы в доброкачественную ганглионеврому. Примерно у половины пациентов, особенно у детей старше 1,5 лет, с наличием генетических поломок, процесс может прогрессировать, несмотря на интенсивное лечение [4, 8, 9, 14, 32]. Нейробластома принадлежит к группе эмбриональных опухолей, все они характеризуются манифестацией в раннем возрасте, имеют сходные цитоморфологические характеристики [10, 13]. Формирование опухоли начинается приблизительно в течение 5-й недели эмбриогенеза из клеток нервной трубки. Изначально нервная трубка состоит из активных во время раннего эмбрионального развития мультипотентных стволовых клеток, которые впоследствии дают начало ряду различных типов клеток, включая нейроны и глиальные клетки периферической нервной системы, мезенхимальные, пигментные и секреторные клетки, костные и хрящевые клетки лица. Дальнейший вариант развития данных мультипотентных стволовых клеток зависит от их расположения вдоль ростро-каудальной оси развивающегося эмбриона. Например, краниальный нервный гребень дает начало хрящам и костям, тогда как крестцовый нервный гребень — кишечным нейронам. В ходе эмбрионального развития клеткам из дорсальной части нервной трубки необходимо пройти эпителиально-мезенхимальный переход и мигрировать в отдаленные места зарождающегося организма для дальнейшей закладки различных органов, в связи с чем опухоль может возникнуть в любом органе [19, 24, 30, 35, 38, 49, 55]. Учитывая раннее начало заболевания и особенности его локализации и проявлений, можно предположить, что нейробластома, скорее всего, возникает из симпатоадреналовых клеток-предшественников в нервном гребне, которые в норме дифференцируются в клетки симпатического ганглия и катехоламин-секретирующие клетки надпочечников, однако в результате секвенирования РНК одиночных клеток и сравнения злокачественных клеток нейробластомы со «здоровыми» клетками нервного гребня была сделана некоторая поправка в данном утверждении, так как выяснилось, что в нервном гребне существуют две отдельные популяции незрелых клеток, которые могут быть потенциально ответственны за возникновение нейробластомы, — предшественники шванновских клеток и симпатобласты. При дальнейшем углублении в исследования данных популяций клеток нервного гребня ученые столкнулись с рядом противоречий, которые разрешить на данный момент не удалось, в связи с чем путь формирования нейробластомы остается не до конца изученным [38, 55].

Эмбриональное происхождение опухоли также устанавливается при иммуногистохимическом исследовании с помощью маркеров стволовых клеток нервного гребня — PHOX2b и c-Kit (CD117), и эмбриональных глиальных маркеров SOX10 и AP2α [13]. На поверхности опухолевых клеток может наблюдаться экспрессия различных ганглиозидов [4, 30]. В частности, до 30 % всех ганглиозидов представлены дисиалоганглиозидом GD2 (disialoganglioside) — это гликосфинголипид, состоящий из комплекса сфингозина и церамида с внутримембранным липидным и внеклеточным гликановым доменами и входящий в состав цитоплазматической мембраны нейрональных клеток. В норме предполагается, что ганглиозиды обеспечивают межклеточные взаимодействия, процессы адгезии, а также участвуют в регулировании пролиферации и дифференцировки клеток. При этом уровень экспрессии GD2 зависит от степени дифференцировки нейрогенных опухолей: наибольшие концентрации определяются на клетках нейробластомы (около 30 % всех ганглиозидов), наименьшие — на клетках более дифференцированных ганглионейробластомы и ганглионейромы [4].

Чаще всего нейробластома локализуется в надпочечниках (35–50 %). В остальных случаях опухоль может быть обнаружена в забрюшинном пространстве, а конкретнее, в органе Цукеркандля, области чревного ствола, паравертебральной и превертебральной симпатических цепях, а также в заднем средостении, шее и тазу [11–13, 19, 44].

Поиск публикаций, содержащих в себе информацию о рассматриваемых в обзоре вопросах, был произведен в базах данных РИНЦ, Google Scholar, PubMed.

ФАКТОРЫ РИСКА

Некоторые клинические и генетические особенности этой опухоли имеют прогностическое значение и в настоящее время используются для оценки прогноза и планирования лечения. К основным из них относятся возраст на момент диагностики злокачественного процесса (<12 или ≥12 мес.), пол, распространенность (локализованная или метастатическая), плоидность опухоли (гипердиплоидная или диплоидная) и статус *MYCN*-онкогена (амплифицированный или неамплифицированный) [5, 16, 17, 25, 30, 44, 49]. Однако, несмотря на достаточно обширные эпидемиологические исследования, направленные на выявление этиологических аспектов, которые проводят уже более 20 лет, факторы риска развития нейробластомы достоверно не определены. В современных исследованиях авторы особое внимание уделяют изучению еще и таких факторов риска, как гестационный возраст, масса тела ребенка при рождении, наличие врожденных пороков развития, употребление матерью алкоголя, применение диуретиков, кодеина и обезболивающих препаратов во время беременности и др. [9, 29]. Результаты наиболее весомых исследований факторов риска возникновения нейробластомы сведены в краткой форме в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Влияние факторов риска на развитие нейробластомы
Influence of risk factors on neuroblastoma development

Фактор риска / Risk factor	Влияние на риск возникновения нейробластомы, условия влияния данного фактора / The influence on the risk of neuroblastoma, conditions of influence of this factor	Публикация, трактующая данный фактор / Publication interpreting this factor
Масса тела при рождении более 4000 г / Birth weight over 4000 g	**Повышает риск / Increases risk**	[26] в 1984 г. (исследовали детей в возрасте до 24 мес.); [53] в 1997 г. (исследовали детей в возрасте до 24 мес.) / [26] in 1984 (examined children under 24 months of age); [53] in 1997 (examined children under 24 months of age)
Преждевременные роды (<37 нед. гестации) / Premature birth (<37 weeks gestation)	**Повышает риск**, у детей в возрасте 1–4 лет, при преждевременных родах (<37 нед. гестации) + масса тела <1500 г / **Increases risk**, for children aged 1–4 years with preterm birth (<37 weeks gestation) + body weight <1500 g	[52] в 2007 г. (исследовали детей в возрасте 1–4 лет; новорожденных; детей в возрасте более 12 мес.) / [52] in 2007 (examined children aged 1–4 years; newborns; children over 12 months old)
	Снижает риск, у детей в возрасте >12 мес., при преждевременных родах + низкая или нормальная масса тела при рождении / **Decreases risk**, children over 12 months old with preterm labor + low or normal birth weight	
	Повышает риск, у детей в возрасте <12 мес., при родах на сроке <33 нед. / **Increases risk**, for children with childbirth less than 33 weeks	[28] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте <12 мес.; в возрасте 0–19 лет) / [28] in 2001 (children under the age of 12 months; aged 0–19 years)
	Снижает риск, у детей в возрасте 0–19 лет, при преждевременных родах на 33–36-й неделе / **Decreases risk**, for children aged 0–19 years with preterm birth at 33–36 weeks	
	Повышает риск, при преждевременных родах и низкой массе тела при рождении / **Increases risk**, for children with preterm birth and low birth weight	[47] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте <96 мес.) / [47] in 2001 (examined children under 96 months of age)
	Снижает риск, у детей в возрасте <5 лет / **Decreases risk**, for children older than 12 months regardless of birth weight	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте до 5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
	Снижает риск, у детей >12 мес. независимо от массы тела при рождении / **Decreases risk**, for children older than 12 months	[34] в 1985 г. (исследовали детей в возрасте <12 мес.; >12 мес.) / [34] in 1985 (examined children under the age of 12 months; older than 12 months)

Продолжение таблицы 1 / Table 1 (continued)

Фактор риска / Risk factor	Влияние на риск возникновения нейробластомы, условия влияния данного фактора / The influence on the risk of neuroblastoma, conditions of influence of this factor	Публикация, трактующая данный фактор / Publication interpreting this factor
Рождение путем кесарева сечения / Birth by caesarean section	**Повышает риск**, у детей в возрасте 1–4 лет / **Increases risk**, for children aged 1–4 years	[52] в 2007 г. (исследовали детей в возрасте 1–4 лет; новорожденных; детей в возрасте >12 мес.) / [52] in 2007 (examined children aged 1–4 years; newborns; children >12 months old)
	Повышает риск, у детей в возрасте 0–70 мес. и у детей в возрасте <5 лет при повторных родах / **Increases risk**, for children aged 0–70 months; under the age of 5 years with repeated births	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте <5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
	Повышает риск, у детей в возрасте <12 мес. / **Increases risk**, for children under the age of 12 months	[28] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте <12 мес.; в возрасте 0–19 лет) / [28] in 2001 (examined children under the age of 12 months; aged 0–19 years)
Низкая масса тела при рождении / Low birth weight	**Повышает риск**, у детей в возрасте <12 мес. при родах в срок / **Increases risk**, for children under the age of 12 months at term birth	[34] в 1985 г. (исследовали детей в возрасте <12 мес.; >12 мес.) / [34] in 1985 (examined children under the age of 12 months; older than 12 months)
	Повышает риск / **Increases risk**	[29] в 2009 г. / [29] in 2009
Врожденные аномалии со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой систем / Congenital anomalies of the cardiovascular and genitourinary systems	**Повышает риск / Increases risk**	[39] в 2005 г. (исследовали детей в возрасте до 19 лет) / [39] in 2005 (examined children under the age of 19)
	Повышает риск, повышают риск врожденные пороки развития не только со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой, но и других систем / **Increases risk**, increase the risk of congenital malformations of the cardiovascular, genitourinary systems and also other systems	[20] в 2008 г. (исследовали детей в возрасте менее 18 мес.) / [20] in 2008 (examined children under 18 months of age)
Преэклампсия у матери в анамнезе / Maternal preeclampsia in anamnesis	**Повышает риск / Increases risk**	[20] в 2008 г. (исследовали детей в возрасте <18 мес.) / [20] in 2008 (examined children under 18 months of age)
Гибель плода в предыдущих беременностях / Fetal death in previous pregnancies	**Повышает риск / Increases risk**	[35] в 2008 г. (исследовали детей в возрасте от 28 дней до 14 лет) / [35] in 2008 (examined children aged 28 days to 14 years)
Переношенная беременность / Postterm pregnancy	**Повышает риск**, у новорожденных при переношенной беременности + большая масса тела при рождении / **Increases risk**, for newborns with post-term pregnancy + high birth weight	[52] в 2007 г. (исследовали детей в возрасте 1–4 лет; новорожденных; детей в возрасте >12 мес.) / [52] in 2007 (examined children aged 1–4 years; newborns; children over 12 months old)
	Снижает риск, у детей в возрасте <5 лет / **Decreases risk**, for children under the age of 5 years	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте <5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
Употребление матерью наркотиков / Mother's drug use	**Повышает риск / Increases risk**	[35] в 2008 г. (исследовали детей в возрасте от 28 дней до 14 лет) / [35] in 2008 (examined children aged 28 days to 14 years)
Употребление матерью алкоголя / Mother's alcohol use	**Повышает риск / Increases risk**	[29] в 2009 г. / [29] in 2009

Окончание таблицы 1 / Table 1 (continued)

Фактор риска / Risk factor	Влияние на риск возникновения нейробластомы, условия влияния данного фактора / The influence on the risk of neuroblastoma, conditions of influence of this factor	Публикация, трактующая данный фактор / Publication interpreting this factor
Употребление матерью диуретиков, обезболивающих препаратов или кодеина во время беременности / Maternal use of diuretics, pain medications, or codeine during pregnancy	**Повышает риск / Increases risk**	[29] в 2009 г. / [29] in 2009
Использование матерью витаминов, фолиевой кислоты / Maternal use of vitamins, folic acid	**Снижает риск / Decreases risk**	[29] в 2009 г. / [29] in 2009
Астма или аллергии в анамнезе у матери / Maternal asthma or allergies in anamnesis	**Снижает риск / Decreases risk**	[29] в 2009 г. / [29] in 2009
Дети, рожденные от матерей, которые имели большое количество предыдущих беременностей / Children born to mothers who have had a high number of previous pregnancies	**Снижает риск**, у детей в возрасте <5 лет / **Decreases risk**, for children under the age of 5 years	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте <5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
Повторные роды естественным путем / Natural re-birth	**Снижает риск**, у детей в возрасте <5 лет / **Decreases risk**, for children under the age of 5 years	[23] в 2001 г. (исследовали детей в возрасте 0–70 мес.; в возрасте <5 лет) / [23] in 2001 (examined children aged 0–70 months; under the age of 5 years)
Влияние на отца вредных производственных факторов (летучие и нелетучие углеводороды, металлические и древесно-стружечные опилки, сварочный аэрозоль) / Harmful production factors (volatile and non-volatile hydrocarbons, metal and wood-shaving sawdust, welding aerosol) influence on father	**Повышает риск / Increases risk**	[29] в 2009 г. / [29] in 2009

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Один из важнейших факторов развития и прогрессирования нейробластомы — хромосомная нестабильность. В большинстве случаев появление такой нестабильности при злокачественных опухолях приводит к неблагоприятному прогнозу. Однако при нейробластоме возможно развитие двух типов геномной нестабильности — это цельнохромосомные (числовые) анеуплоидии (рассматриваемые в данной статье делеции 1p, 11q, прирост 17q и др.), которые могут быть связаны с лучшим прогнозом, и точечные (сегментарные) хромосомные альтерации (мутации *MYCN*, *ALK*), которые являются мощными негативными прогностическими факторами. Предполагается, что опухоли, содержащие сегментарные изменения в ядрах клеток, могут развиваться в результате многоэтапного процесса, начинающегося с некорректной сегрегации хромосом в процессе митоза с последующим переходом к точечным изменениям в хромосомах. У детей в возрасте до 1 года обнаруживаются цельнохромосомные анеуплоидии, что чаще связано с локализованными опухолями, и, напротив, у более старших пациентов отмечаются структурные хромосомные аберрации, фенотипом которых является более агрессивный характер роста опухоли и неблагоприятный прогноз. Таким образом, анеуплоидия может быть первым шагом к развитию сегментарных изменений. Процессом, способным нарушать сегрегацию всей хромосомы, может быть снижение экспрессии деубиквитинирующего фермента USP24, приводящее к дестабилизации фактора сборки микротрубочек CRMP2 с последующим нарушением структуры веретена деления, что было доказано на экспериментальных мышиных моделях и что считается многоэтапной моделью прогрессирования нейробластомы [38, 46, 50].

Примерно в 20–30 % всех случаев одним из лидирующих событий в последующих этапах канцерогенеза при нейробластоме является мутация гена *MYCN*. Данный ген и его продукт N-Myc представляют семейство факторов транскрипции *MYC*, которое также включает в себя C-Myc и L-Myc. В норме N-Myc экспрессируется в головном мозге плода и вместе с остальными белками семейства регулирует экспрессию генов, принимающих участие в клеточной пролиферации, процессах роста, дифференцировке клеток и апоптозе путем связывания с активными промоторами и энхансерами и влияя на продукцию более 15 % клеточных генов. Механизмы повышения активности N-Myc включают в себя как индукцию его транскрипционной активности, повышение стабилизации путем нарушения процессов фосфорилирования, снижение его протеасомальной деградации, так и амплификацию гена *MYCN*. Данная мутация — один из сильнейших предикторов плохого прогноза с пятилетней выживаемостью пациентов менее 30 %. При этом пациенты без *MYCN*-мутации никогда не приобретают дополнительных копий гена, таким образом, вероятно, *MYCN*-амплификация является ранним и, возможно, инициирующим событием в канцерогенезе нейробластомы высокого риска. Кроме того, N-Myc воздействует на микроокружение, контролируя синтез цитокинов, опосредующих связь между опухолевыми и иммунными клетками [31, 38, 45].

Другими важными генетическими изменениями являются делеции короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 11. Делеция 1p (потеря гетерозиготности в локусе 1p36) встречается примерно в 40 % случаев и может сочетаться с *MYCN*-амплификацией. При делеции 1p происходит потеря функции гена-онкосупрессора *CHD5*, продукт которого — хромодомен-хеликаза-ДНК-связывающий белок, воздействующий на структуру хроматина и экспрессию генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза. К тому же было установлено, что экспрессирование *CHD5* (при отсутствии 1p-делеции) ингибирует метастазирование при нейробластоме [3, 36].

Делеция 11q23 встречается у 20 % больных нейробластомой и редко сочетается с *MYCN*-амплификацией. При ней теряется функция гена-онкосупрессора *TSLC1* и образование химерных генов с участием *FOXR1* — *MLL-FOXR1* и *PAFAH1B2-FOXR1*, что способствует блокированию апоптоза и приводит к опухолевой прогрессии [3].

Наиболее частой генетической аберрацией при нейробластоме является и увеличение длинного плеча хромосомы 17, которая представлена в 70 % случаев и приводит к гиперэкспрессии *TOP2A*, кодирующего топоизомеразу II, и онкогена *BIRC5*, в норме отвечающего за блокирование апоптоза [2].

Несмотря на то что подавляющее большинство случаев (около 98 %) нейробластомы рассматриваются как спорадические, существует возможность развития опухоли у лиц, имеющих генетическую предрасположенность. Необходимо различать семейные формы заболевания, при которых отмечается сочетание в семье случаев опухолей симпатической нервной системы и генетических синдромов. Генетические события могут происходить в половых клетках (*de novo*), и в таком случае родители больного ребенка могут не носить данный признак [6, 22, 24]. Кроме того, в пределах одной семьи симптомы заболевания могут быть очень разнообразными и включать в себя не только локализованные, но и метастатические формы нейробластомы.

Опухоли, возникшие в одной семье, могут еще отличаться по прогнозу заболевания и по статусу гена *MYCN*. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями являются болезнь Гиршпрунга и врожденный синдром центральной гиповентиляции [6, 13, 43, 51].

Семейные формы составляют около 2 % случаев нейробластомы [24]. Сообщается, что первым описанным геном, ответственным за наследственную предрасположенность к нейробластоме, стал ген *PHOX2B* (paired-like homeobox 2B — парный гомеобокс 2B), расположенный на хромосоме 4 в регионе 4p12 и кодирующий высококонсервативный транскрипционный фактор, который является важнейшим регулятором формирования центральной и периферической нервной системы [41, 51]. Было определено, что герминальные мутации в гене *PHOX2B* действительно лежат в основе генетических механизмов возникновения нейробластомы, причем эти мутации ответственны не менее чем за 10 % случаев семейных форм заболевания нейробластомой. Тип наследования — аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. У пациентов с синдромом врожденной центральной гиповентиляции выявлено, что риск развития опухолей симпатической нервной системы различается в зависимости от вида мутаций. У пациентов с наиболее частым видом мутаций, обусловленным экспансией полиаланинового тракта (polyalanine repeat expansion mutations, PARMs) в гене *PHOX2B*, частота встречаемости опухолей составляет лишь 1 %, а при мутациях вне полиаланинового тракта (nonpolyalanine repeat expansion mutations, NPARMs) доходит до 50 % [6, 24, 29, 43, 44, 51].

Вторым описанным геном, ответственным за наследственную предрасположенность к нейробластоме, стал ген *ALK* (anaplastic lymphoma kinase — киназа анапластической лимфомы), мутации которого были подробно описаны рядом исследователей в журнале «Nature» в 2008 г. [27]. Данный ген содержит наиболее часто выявляемые соматические мутации, обнаруживаемые в 8–10 % случаев нейробластомы. Ген *ALK* расположен в локусе 2p23 и кодирует рецепторную тирозинкиназу, отвечающую за регуляцию нейрональной дифференцировки. Часто данный ген коамплифицируется вместе с *MYCN*, а *PHOX2B* способен увеличивать экспрессию *ALK*. Помимо нейробластомы транслокации гена *ALK* ассоциированы с развитием целого ряда злокачественных новообразований, главным образом, крупноклеточной анапластической лимфомы и немелкоклеточного рака легкого, однако при нейробластоме в основе генетических изменений лежат точечные мутации и реже — амплификации гена *ALK*, в том числе и при семейных формах. В редких случаях герминальные мутации фенотипически могут быть ассоциированы с выраженными нарушениями развития, в том числе когнитивного, что подчеркивает значительную роль регуляции уровня экспрессии *ALK* в формировании центральной нервной системы. Тип наследования — аутосомно-доминантный. [1, 6, 22, 27, 33, 38, 42, 54]. Мутации *ALK* ассоциированы не только с семейными, но и со спорадическими случаями нейробластомы. Высокая частота встречаемости нуклеотидных замен в гене (7–10 % при спорадических случаях, до 70 % — при семейных формах) позволяет рассматривать его как драйверный онкоген в развитии опухоли. Стоит отметить, что до 20 % пациентов с семейными формами не имеют мутаций в генах *ALK* и *PHOX2B*, что указывает на влияние иных генов, лежащих в основе предрасположенности, к примеру, *GALNT14* и *KIF1B* [1, 6, 24, 43, 44].

В последние годы появились данные о вовлечении в механизмы канцерогенеза гипермутаций «молчащего» полового хроматина. Предполагается, что наличие в кариотипе дополнительных Х-хромосом обладает протективным механизмом, препятствующим развитию нейробластомы, в то время как потеря Х-хромосомы у пациентов с синдромом Шерешевского – Тернера, напротив, повышает риск развития данного вида опухоли [6].

Помимо семейных форм повышенный риск развития нейробластомы отмечен при целом ряде генетических синдромов. К данным состояниям относятся синдромы, сопровождаемые макросомией, такие как синдром Беквита – Видемана, синдром Сотоса, синдром Уивера, а также синдромы, в основе которых лежат герминальные мутации генов, вовлеченных в сигнальный путь *RAS-MAPK* (rat sarcoma oncogene-mitogen activated protein kinase — онкоген саркомы крысы — митогенактивируемая протеинкиназа), включая нейрофиброматоз I типа (ген *NF1*, neurofibromin 1), синдром Нунан (ген *PTPN11*, protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 11 — белок нонрецепторной тирозин фосфатазы, тип 11) и синдром Костелло (ген *HRAS*, harvey rat sarcoma viral oncogene homolog — гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Харви).

Немаловажно и описание ассоциации нейробластомы с делецией 1q21.1–1q21.2. Спорадические ненаследственные случаи нейробластомы являются сложным генетическим заболеванием, при котором полиморфизм ряда аллелей приводит к опухолевой трансформации. При этом отмечено, что как определенные однонуклеотидные полиморфизмы, так и делеции крупных участков дезоксирибону-

Таблица 2 / Table 2

Гены, ассоциированные с предрасположенностью к возникновению нейробластомы [6]
Genes associated with susceptibility to neuroblastoma [6]

Геномный локус / Genomic locus	Ген кандидат / Candidate gene	Ассоциированный фенотип нейробластомы / Associated neuroblastoma phenotype	Частота встречаемости минорного аллеля при нейробластоме, % / The frequency of occurrence of the minor allele in neuroblastoma, %	Предполагаемый механизм / Proposed mechanism
1q23	*DUSP12*	Низкий риск / Low risk	31	Неизвестен / Unknown
2q35	*BARD1*	Высокий риск / High risk	40	Приобретение функции / Function acquisition
5q11	*IL31RA*	Низкий риск / Low risk	29	Неизвестен / Unknown
5q11	*DDX4*	Низкий риск / Low risk	32	Неизвестен / Unknown
6p16	*HACE1*	Высокий риск / High risk	30	Потеря функции / Loss of function
6p16	*LIN28B*	Высокий риск / High risk	8	Приобретение функции / Function acquisition
6p22	*CASC15/NBAT-1*	Высокий риск / High risk	56	Потеря функции / Loss of function
11p11	*HSD17B12*	Низкий риск / Low risk	39	Неизвестен / Unknown
11p15	*LMO1*	Высокий риск / High risk	55	Приобретение функции / Function acquisition

клеиновой кислоты — вариации числа копий — могут модифицировать риск развития нейробластомы. Так, впервые на примере нейробластомы было показано, что герминальные микроделеции в локусе 1q21.1, в котором расположен ген *NBPF23* (neuroblastoma breakpoint family, member 23 — ген 23 семейства «переломных» точек при нейробластоме), ответственны за ряд спорадических случаев заболевания. Кроме рассматриваемой опухоли делеция локуса 1q21.1 ассоциирована с различными неврологическими нарушениями: аутизмом, нарушением нейрокогнитивного развития, микроцефалией и пороками развития. Часто дети — обладатели делеции 1q21.1 — имеют выступающий лоб, глубоко посаженные глаза и крупный нос [6, 13, 24].

Различные гены могут быть ответственны за возникновение нейробластомы, информация о них представлена в табл. 2.

Уникальность этиологии и патогенеза нейробластомы создает значительные трудности для клиницистов в силу непредсказуемости течения заболевания, так как вариабельность дальнейшего исхода и ответа опухоли на химиотерапию достаточно широка: опухоль может как регрессировать, так и привести к смерти за короткое время, проявляя значительную невосприимчивость к проводимой терапии. Именно поэтому для эффективной ранней диагностики опухоли необходимо понимание факторов риска, особенностей этиологии данного новообразования, механизмов его возникновения и дальнейшего развития. Большую роль в этом играют морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика. К примеру, недифференцированные и низкодифференцированные варианты нейробластомы, которые содержат в себе большое число нейробластов и бедны шванновской стромой, часто ассоциированы с *MYCN*-амплификацией и иными хромосомными аберрациями, определяемыми при молекулярно-генетическом исследовании. В то же время отсутствие *MYCN*-амплификации вместе с такими критериями, как наличие или отсутствие 1p-аберрации, более низкая стадия заболевания и возраст ребенка, могут служить факторами стратификации в группы низкого или промежуточного риска. Большую роль в процессе раннего развития опухоли играет хромосомная нестабильность, которая, вероятно, обусловливает возможность приобретения тех или иных генетических изменений, что также определяет прогноз и дальнейшие терапевтические опции [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейробластома — одна из наиболее распространенных экстракраниальных солидных злокачественных опухолей детского возраста, в особенности среди грудных детей.

В развитии опухоли большое значение имеют как спорадические мутации, так и наследственные генетические нарушения, в том числе ассоциированные с семейными формами. Молекулярная диагностика при этом имеет решающее значение, так как некоторые из мутаций входят в критерии стратификации, что в дальнейшем позволяет использовать более или менее интенсивные терапевтические режимы и определять прогноз. В то же время при подозрении на семейные формы заболевания возможно выполнение молекулярно-генетических исследований с целью ранней идентификации ассоциированных мутаций.

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. Андреева Н.А., Друй А.Е., Шаманская Т.В., и др. ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Т. 6, № 2. С. 54–60. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-54-60
2. Друй А.Е. Прогностическое значение молекулярно-генетических маркеров у пациентов с нейробластомой: автореф. дис. … канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2015. 25 с.
3. Друй А.Е., Цаур Г.А., Шориков Е.В., и др. Прогностическое значение амплификации гена *MYCN*, делеции короткого плеча хромосомы 1 и делеции длинного плеча хромосомы 11 у пациентов с нейробластомой // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 41–48. DOI: 10.17816/PED4141-48
4. Иванов И.С., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., и др. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (Обзор литературы) // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8, № 4. С. 47–59. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-47-59
5. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2007. 231 с.
6. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Шевцов Д.В., и др. Генетическая предрасположенность к нейробластоме у детей: собственные данные и обзор литературы // Онкопедиатрия. 2016. Т. 3, № 4. С. 277–287.
7. Козель Ю.Ю., Нестерова Ю.А., Кузнецов С.А., и др. Опыт лечения нейробластом у детей и подростков (по материалам отделения детской онкологии РНИОИ за 2001–2009 годы) // Медицинский вестник Юга России. 2010. № 2. С. 57–61.
8. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост // Российские биомедицинские исследования. 2017. Т. 2, № 4. С. 3–10.
9. Муфтахова Г.М., Качанов Д.Ю., Панкратьева Л.Л., и др. Влияние внешних факторов на развитие нейробластомы у детей первого года // Доктор.Ру. 2015. № 10. С. 62–68.
10. Печатникова В.А., Трашков А.П., Зелененко М.А., и др. Возможности визуализации при воспроизведении экспериментальных онкологических моделей у мелких лабораторных животных // Педиатр. 2018. Т. 9, № 4. С. 105–112. DOI: 10.17816/PED94105-112
11. Рачков В.Е., Сухов М.Н., Козлов Ю.А., и др. Возможности эндовидеохирургии в лечении нейробластом у детей // Детская хирургия. 2014. Т. 18, № 6. С. 18–23.
12. Соловьёв А.Е., Моргун В.В., Пахольчук А.П. Особенности нейробластом у детей // Онкопедиатрия. 2015. Т. 2, № 2. С. 145–148. DOI: 10.15690/onco.v2.i2.1346
13. Строганова А.М., Карселадзе А.И. Нейробластома: морфологическая структура, молекулярно-генетические особенности и прогностические факторы // Успехи молекулярной онкологии. 2016. Т. 3, № 1. С. 32–43. DOI: 10.17650/2313-805X.2016.3.1.32-43
14. Строганова А.М., Рубанская М.В., Чемерис Г.Ю., и др. Белок CRABP1 как один из возможных факторов прогноза у детей с нейробластомой группы высокого риска // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Т. 6, № 4. С. 48–54. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-48-54
15. Торстен С., Фишер М., Херо Б. Индивидуализированная терапия нейробластомы // Российский журнал

детской гематологии и онкологии. 2016. Т. 3, № 4. С. 36–47. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-36-47
16. Suc A., Lumbroso J., Rubie H., et al. Metastatic neuroblastoma in children older than one year prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system // Cancer. 1996. Vol. 77, No. 4. P. 805–811. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960215)77:4<805::AID-CNCR29>3.0.CO;2-3
17. Nakagawara A., Ikeda K., Tsuda T., Higashi K. N-myc oncogene amplification and prognostic factors of neuroblastoma in children // J Pediatr Surg. 1987. Vol. 22, No. 10. P. 895–898. DOI: 10.1016/S002203468(87)80583-3
18. Evans A.E., D'Angio G.J., Propert K., et al. Prognostic factors in neuroblastoma // Cancer. 1987. Vol. 59, No. 11. P. 1853–1859. DOI: 10.1002/1097-0142(19870601)59:11<1853::AID-CNCR2820591102>3.0.CO;2-F
19. Bekhit E., Yap J., Baba Y. Neuroblastoma. Reference article // Radiopaedia.org. 2023. DOI: 10.53347/rID-1722
20. Bjørge T., Engeland A., Tretli S., Heuch I. Birth and parental characteristics and risk of neuroblastoma in a population-based Norwegian cohort study // Br J Cancer. 2008. Vol. 99, No. 7. P. 1165–1169. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604646
21. Oppedal B.R., Storm-Mathisen I., Lie S.O., Brandtzaeg P. Prognostic factors in neuroblastoma clinical, histopathologic, and lmmunohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis // Cancer. 1988. Vol. 62, No. 4. P. 772–780. DOI: 10.1002/1097-0142(19880815)62:4<772::AID-CNCR2820620422>3.0.CO;2-U
22. Bourdeaut F., Ferrand S., Brugieres L., et al. ALK germline mutations in patients with neuroblastoma: a rare and weakly penetrant syndrome // Eur J Hum Genet. 2012. Vol. 20. P. 291–297. DOI: 10.1038/ejhg.2011.195
23. Buck G.M., Michalek A.M., Chen C.J., et al. Perinatal factors and risk of neuroblastoma // Paediatr Perinat Epidemiol. 2001. Vol. 15, No. 1. P. 47–53. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2001.00307.x
24. Joyner B.D., Talavera F., Kopell B.H., Lopushnyan N. Neuroblastoma // Medscape. 2021.
25. Kim D.-K., Alvarado C.S., Abramowsky C.R., et al. Expression of inhibitor-of-apoptosis protein (IAP) livin by neuroblastoma cells: Correlation with prognostic factors and outcome // Pediatr Dev Pathol. 2005. Vol. 8, No. 6. P. 621–629. DOI: 10.1007/s10024-005-4108-3
26. Daling J.R., Starzyk P., Olshan A.F., Weiss N.S. Birth weight and the incidence of childhood cancer // J Natl Cancer. 1984. Vol. 72, No. 5. P. 1039–1041.
27. George R.E., Sanda T., Hanna M., et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma // Nature. 2008. Vol. 455. P. 975–978. DOI: 10.1038/nature07397
28. Hamrick S.E., Olshan A.F., Neglia J.P., Pollock B.H. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group // Paediatr Perinat Epidemiol. 2001. Vol. 15, No. 4. P. 328–337. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2001.0376a.x
29. Heck J.E., Ritz B., Hung R.J., et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review // Paediatr Perinat Epidemiol. 2009. Vol. 23, No. 2. P. 125–143. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x
30. Shimada H., Chatten J., Newton W.A., et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas // J Natl Cancer Inst. 1984. Vol. 73, No. 2. P. 405–416. DOI: 10.1093/jnci/73.2.405
31. Huang M., Weiss W.A. Neuroblastoma and MYCN // Cold Spring Harb Perspect Med. 2013. Vol. 3, No. 10. ID a014415. DOI: 10.1101/cshperspect.a014415
32. Ladenstein R., Ambros I.M., Potschger U., et al. Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma // Med Pediatr Oncol. 2001. Vol. 36, No. 1. P. 83–92. DOI: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<83::AID-MPO1020>3.0.CO;2-9
33. Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugieres L., et al. Somatic and germ line activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma // Nature. 2008. Vol. 455. P. 967–970. DOI: 10.1038/nature07398
34. Johnson C.C., Spitz M.R. Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics // J Natl Cancer. 1985. Vol. 74, No. 4. P. 789–792.
35. Johnson K.J., Puumala S.E., Soler J.T., Spector L.G. Perinatal characteristics and risk of neuroblastoma // Int J Cancer. 2008. Vol. 123, No. 5. P. 1166–1172. DOI: 10.1002/ijc.23645
36. Laut A.K., Dorneburg C., Fürstberger A., et al. CHD5 inhibits metastasis of neuroblastoma // Oncogene. 2022. Vol. 41, No. 5. P. 622–633. DOI: 10.1038/s41388-021-02081-0
37. Lau L. Neuroblastoma: A single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors // Pediatr Hematol Oncol. 2002. Vol. 19, No. 2. P. 79–89. DOI: 10.1080/08880010252825669
38. Lundberg K.I., Treis D., Johnsen J.I. Neuroblastoma heterogeneity, plasticity, and emerging therapies // Curr Oncol Rep. 2022. Vol. 24, No. 8. P. 1053–1062. DOI: 10.1007/s11912-022-01270-8
39. Menegaux F., Olshan A.F., Reitnauer P.J., et al. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma // Pediatr Blood Cancer. 2005. Vol. 45, No. 5. P. 649–655. DOI: 10.1002/pbc.20263
40. El-Sayed M.I., Ali A.M., Sayed H.A., Zaky E.M. Treatment results and prognostic factors of pediatric neuroblastoma: a retrospective study // Int Arch Med. 2010. Vol. 3. ID 37. DOI: 10.1186/1755-7682-3-37

41. Mosse Y.P., Laudenslager M., Khazi D., et al. Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma // Am J Hum Genet. 2004. Vol. 75, No. 4. P. 727–730. DOI: 10.1086/424530
42. Mosse Y.P., Laudenslager M., Longo L., et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene // Nature. 2008. Vol. 455. P. 930–935. DOI: 10.1038/nature07261
43. www.cancer.net [Электронный ресурс]. Neuroblastoma — Childhood: risk factors [дата обращения: 06.2021]. Режим доступа: https://www.cancer.net/cancer-types/neuroblastoma-childhood/risk-factors
44. Lacayo N.J., Davis K.L., Windle M.L., et al. Pediatric Neuroblastoma // Medscape. 2021.
45. Otte J., Dyberg C., Pepich A., Johnsen J.I. MYCN function in neuroblastoma development // Front Oncol. 2021. Vol. 10. ID624079. DOI: 10.3389/fonc.2020.624079
46. Paolini L., Hussain S., Galardy P.J. Chromosome instability in neuroblastoma: A pathway to aggressive disease // Front Oncol. 2022. Vol. 12. ID 988972. DOI: 10.3389/fonc.2022.988972
47. Schüz J., Kaletsch U., Meinert R., et al. Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany // J Clin Epidemiol. 2001. Vol. 54, No. 7. P. 702–709. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00339-5
48. Ootsuka S., Asami S., Sasaki T., et al. Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients // Biol Pharm Bull. 2007. Vol. 30, No. 12. P. 2294–2299. DOI: 10.1248/bpb.30.2294
49. www.cancer.org [Электронный ресурс]. The American Cancer Society medical and editorial content team, neuroblastoma stages and prognostic markers [дата обращения: 28.04.2021]. Режим доступа: https://www.cancer.org/
50. Tonini G.P. Growth, progression and chromosome instability of Neuroblastoma: a new scenario of tumorigenesis? // BMC Cancer. 2017. Vol. 17. ID 20. DOI: 10.1186/s12885-016-2986-6
51. Trochet D., Bourdeaut F., Janoueix-Lerosey I., et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma // Am J Hum Genet. 2004. Vol. 74, No. 4. P. 761–764. DOI: 10.1086/383253
52. Urayama K.Y., Von Behren J., Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children // Am J Epidemiol. 2007. Vol. 165, No. 5. P. 486–495. DOI: 10.1093/aje/kwk041
53. Yeazel M.W., Ross J.A., Buckley J.D., et al. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the children's cancer group // J Pediatr. 1997. Vol. 131, No. 5. P. 671–677. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70091-X
54. Chen Y., Takita J., Choi Y.L., et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma // Nature. 2008. Vol. 455. P. 971–975. DOI: 10.1038/nature07399
55. Zeineldin M., Patel A.G., Dyer M.A. Neuroblastoma: When differentiation goes awry // Neuron. 2022. Vol. 110, No. 18. P. 2916–2928. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.07.012

REFERENCES

1. Andreeva NA, Druy AE, Shamanskaya TV, et al. ALK and neuroblastoma: from molecular genetics to clinics. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;6(2):54–60. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-54-60
2. Druy AE. *Prognosticheskoe znachenie molekulyarno-geneticheskikh markerov u patsientov s neiroblastomoi* [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 2015. 25 p. (In Russ.)
3. Druy AY, Tsaur GA, Shorikov YV, et al. Prognostic Impact of MYCN amplification, 1p deletion and 11q deletion in neuroblastoma patients. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(1):41–48. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED4141-48
4. Ivanov NS, Kachanov DY, Larin SS, et al. The role of GD2 as a diagnostic and prognostic tumor marker in neuroblastoma (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(4):47–59. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-47-59
5. Imyanitov EN, Khanson KP. *Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty*. Saint Petersburg: Izdatel'skii dom SPBMAPO, 2007. 231 p. (In Russ.)
6. Kachanov DY, Shamanskaya TV, Shevtsov DV, et al. Genetic predisposition to neuroblastoma in children: own data and literature review. *Onkopediatriya*. 2016;3(4):277–287. (In Russ.)
7. Kozel YuYu, Nesterova YuA, Kuznetzov SA, et al. Experience of neuroblastoma treatment in children and teenagers (materials of pediatric oncology department of Rostov cancer research institute for 2001–2009). *Medical Herald of the South of Russia*. 2010;(2):57–61. (In Russ.)
8. Korablev RV, Vasilyev AG. Neoangiogenesis and tumor growth. *Russian Biomedical Research*. 2017;2(4):3–10. (In Russ.)
9. Muftakhova GM, Katchanov DYu, Pankratieva LL, et al. Effects of extrinsic factors on development of neuroblastoma in babies during first year of life. *Doctor.Ru*. 2015;(10):62–68. (In Russ.)
10. Pechatnikova VA, Trashkov AP, Zelenenko MA, et al. Visualization capabilities of experimental oncological models in small laboratory animals. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(4):105–112. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED94105-112
11. Rachkov VE, Sukhov MN, Kozlov YuA, et al. The potential of endovideosurgery for the treatment of neuroblastomas in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2014;18(6):18–23. (In Russ.)

12. Solovev AE, Morgun VV, Pakholchuk AP. Features of neuroblastomas in children. *Onkopediatriya*. 2015;2(2): 145–148. (In Russ.) DOI: 10.15690/onco.v2.i2.1346
13. Stroganova AM, Karseladze AI. Neuroblastoma: morphological pattern, molecular genetic features, and prognostic factors. *Advances in Molecular Oncology*. 2016;3(1):32–43. (In Russ.) DOI: 10.17650/2313-805X.2016.3.1.32-43
14. Stroganova AM, Rubanskaya MV, Chemeris GYu, et al. Protein CRABP1 as one of the possible prognosis factors in children with high-risk neuroblastoma. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;6(4):48–54. (In Russ.) DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-48-54
15. Simon T, Fischer M, Hero B. Individualized therapy in neuroblastoma. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016;3(4):36–47. (In Russ.) DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-36-47
16. Suc A, Lumbroso J, Rubie H, et al. Metastatic neuroblastoma in children older than one year prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system. *Cancer*. 1996;77(4):805–811. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960215)77:4<805::AID-CNCR29>3.0.CO;2-3
17. Nakagawara A, Ikeda K, Tsuda T, Higashi K. N-myc oncogene amplification and prognostic factors of neuroblastoma in children. *J Pediatr Surg*. 1987;22(10): 895–898. DOI: 10.1016/S0022-3468(87)80583-3
18. Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, et al. Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer*. 1987;59(11):1853–1859. DOI: 10.1002/1097-0142(19870601)59:11<1853::AID-CNCR2820591102>3.0.CO;2-F
19. Bekhit E, Yap J, Baba Y. Neuroblastoma. Reference article. *Radiopaedia.org*. 2023. DOI: 10.53347/rID-1722
20. Bjørge T, Engeland A, Tretli S, Heuch I. Birth and parental characteristics and risk of neuroblastoma in a population-based Norwegian cohort study. *Br J Cancer*. 2008;99(7):1165–1169. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604646
21. Oppedal BR, Storm-Mathisen I, Lie SO, Brandtzaeg P. Prognostic factors in neuroblastoma clinical, histopathologic, and lmmunohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis. *Cancer*. 1988;62(4):772–780. DOI: 10.1002/1097-0142(19880815)62:4<772::AID-CNCR2820620422>3.0.CO;2-U
22. Bourdeaut F, Ferrand S, Brugieres L, et al. ALK germline mutations in patients with neuroblastoma: a rare and weakly penetrant syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:291–297. DOI: 10.1038/ejhg.2011.195
23. Buck GM, Michalek AM, Chen CJ, et al. Perinatal factors and risk of neuroblastoma. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(1):47–53. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2001.00307.x
24. Joyner BD, Talavera F, Kopell BH, Lopushnyan N. Neuroblastoma. *Medscape*. 2021.
25. Kim D-K, Alvarado CS, Abramowsky CR, et al. Expression of inhibitor-of-apoptosis protein (IAP) livin by neuroblastoma cells: Correlation with prognostic factors and outcome. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8(6): 621–629. DOI: 10.1007/s10024-005-4108-3
26. Daling JR, Starzyk P, Olshan AF, Weiss NS. Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer*. 1984;72(5):1039–1041.
27. George RE, Sanda T, Hanna M, et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455:975–978. DOI: 10.1038/nature07397
28. Hamrick SE, Olshan AF, Neglia JP, Pollock BH. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(4):328–337. DOI: 10.1046/j.1365-3016.2001.0376a.x
29. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23(2):125–143. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x
30. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst*. 1984;73(2):405–416. DOI: 10.1093/jnci/73.2.405
31. Huang M, Weiss WA. Neuroblastoma and MYCN. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(10):a014415. DOI: 10.1101/cshperspect.a014415
32. Ladenstein R, Ambros IM, Potschger U, et al. Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(1):83–92. DOI: 10.1002/1096-911X(20010101)36:1<83::AID-MPO1020>3.0.CO;2-9
33. Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugieres L, et al. Somatic and germ line activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455: 967–970. DOI: 10.1038/nature07398
34. Johnson CC, Spitz MR. Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics. *J Natl Cancer*. 1985;74(4):789–792.
35. Johnson KJ, Puumala SE, Soler JT, Spector LG. Perinatal characteristics and risk of neuroblastoma. *Int J Cancer*. 2008;123(5):1166–1172. DOI: 10.1002/ijc.23645
36. Laut AK, Dorneburg C, Fürstberger A, et al. CHD5 inhibits metastasis of neuroblastoma. *Oncogene*. 2022;41(5): 622–633. DOI: 10.1038/s41388-021-02081-0
37. Lau L. Neuroblastoma: A single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002;19(2):79–89. DOI: 10.1080/08880010252825669
38. Lundberg KI, Treis D, Johnsen JI. Neuroblastoma heterogeneity, plasticity, and emerging therapies. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(8):1053–1062. DOI: 10.1007/s11912-022-01270-8

39. Menegaux F, Olshan AF, Reitnauer PJ, et al. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(5): 649–655. DOI: 10.1002/pbc.20263
40. El-Sayed MI, Ali AM, Sayed HA, Zaky EM. Treatment results and prognostic factors of pediatric neuroblastoma: a retrospective study. *Int Arch Med*. 2010;3:37. DOI: 10.1186/1755-7682-3-37
41. Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D, et al. Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *Am J Hum Genet*. 2004;75(4):727–730. DOI: 10.1086/424530
42. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008;455:930–935. DOI: 10.1038/nature07261
43. www.cancer.net [Internet]. Neuroblastoma — Childhood: risk factors [cited 2021 Jun]. Available at: https://www.cancer.net/cancer-types/neuroblastoma-childhood/risk-factors
44. Lacayo NJ, Davis KL, Windle ML, et al. Pediatric Neuroblastoma. *Medscape*. 2021.
45. Otte J, Dyberg C, Pepich A, Johnsen JI. MYCN function in neuroblastoma development. *Front Oncol*. 2021;10:624079. DOI: 10.3389/fonc.2020.624079
46. Paolini L, Hussain S, Galardy PJ. Chromosome instability in neuroblastoma: A pathway to aggressive disease. *Front Oncol*. 2022;12:988972. DOI: 10.3389/fonc.2022.988972
47. Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, et al. Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(7):702–709. DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00339-5
48. Ootsuka S, Asami S, Sasaki T, et al. Analyses of novel prognostic factors in neuroblastoma patients. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(12):2294–2299. DOI: 10.1248/bpb.30.2294
49. www.cancer.org [Internet]. The American Cancer Society medical and editorial content team, neuroblastoma stages and prognostic markers [cited 2021 Apr 28]. Available at: https://www.cancer.org/
50. Tonini GP. Growth, progression and chromosome instability of Neuroblastoma: a new scenario of tumorigenesis? *BMC Cancer*. 2017;17:20. DOI: 10.1186/s12885-016-2986-6
51. Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I, et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet*. 2004;74(4):761–764. DOI: 10.1086/383253
52. Urayama KY, Von Behren J, Reynolds P. Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children. *Am J Epidemiol*. 2007;165(5):486–495. DOI: 10.1093/aje/kwk041
53. Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD, et al. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the children's cancer group. *J Pediatr*. 1997;131(5): 671–677. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70091-X
54. Chen Y, Takita J, Choi YL, et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455: 971–975. DOI: 10.1038/nature07399
55. Zeineldin M, Patel AG, Dyer MA. Neuroblastoma: When differentiation goes awry. *Neuron*. 2022;110(18): 2916–2928. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.07.012

◆ Информация об авторах

**Лада Олеговна Клименко* — студентка 5-го курса педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: klimenkolada00@mail.ru

Максим Евгеньевич Мельников — студент 6-го курса педиатрического факультета, лаборант кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: melmakse@gmail.com

Светлана Александровна Кулева — д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kulevadoc@yandex.ru

Глеб Валентинович Кондратьев — ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, врач-детский онколог. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbgvk@mail.ru

◆ Information about the authors

**Lada O. Klimenko* — 5th year student of Pediatrics Faculty. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: klimenkolada00@mail.ru

Maksim E. Melnikov — 6th year student of the Pediatrics Faculty, laboratory assistant of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: melmakse@gmail.com

Svetlana A. Kulyova — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kulevadoc@yandex.ru

Gleb V. Kondratiev — Assistant Professor, Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, Pediatric Oncologist. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbgvk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED143111-120
Обзорная статья

ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ВЕЙПИНГЕ (ОБЗОР)

О.Н. Титова [1], В.Д. Куликов [1], О.А. Суховская [1, 2]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Титова О.Н., Куликов В.Д., Суховская О.А. Поражения легких при вейпинге (обзор) // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 111–120. DOI: https://doi.org/10.17816/PED143111-120

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены данные метаанализов и оригинальных исследований, посвященных изучению болезни вейперов — electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) — новой нозологической формы у пациентов с острыми и подострыми респираторными заболеваниями, вызванными потреблением электронных средств доставки никотина, или вейпингом, число пользователей которых в мире растет, особенно среди молодежи. Согласно метаанализу 2022 г., распространенность употребления вейпов в мире составила 23 %, в том числе 16 % у женщин и 22 % у мужчин. Распространенность электронных средств доставки никотина среди нынешних курильщиков сигарет достигла 43 %, при этом на разных континентах, кроме Азии, в течение жизни она была примерно одинаковой: в Америке — 24 %, Европе — 26 %, Азии — 16 %, Океании — 25 %. Показатели вейпинга среди детей в возрасте от 15 до 17 лет почти в четыре раза (21,3 %) выше, чем в возрасте 12–14 лет (5,4 %). Две трети (66,1 %) детей в возрасте от 12 до 17 лет, использующих электронные средства доставки никотина, употребляли и табак, при этом начинали они с вейпов. Картриджи с никотином использовали 89,3 % подростков-вейперов в возрасте от 15 до 19 лет. О заболеваниях легких, вызванных вейпингом, сообщалось с момента изобретения электронных сигарет, однако число случаев заболевания резко возросло в конце сентября 2019 г., а к февралю 2020 г. число госпитализированных пациентов в США достигло 2807 человек, при этом было зарегистрировано 68 подтвержденных случаев смерти. Большинство заболевших — подростки мужского пола и мужчины в возрасте 13–34 лет. В обзоре обсуждаются этиология, клиническая картина, результаты визуализации, патологические особенности EVALI. При обследовании пациентов с EVALI с помощью компьютерной томографии выявлялись изображения, характерные для острого повреждения легких и пневмонии, а также напоминающие нефиброзный гиперчувствительный пневмонит, острую эозинофильную пневмонию. В статье рассматриваются основные отличия между этими заболеваниями и компьютерно-томографической картиной COVID-19. До EVALI вейпинг ассоциировался с широким спектром легочных проявлений, включая липоидную пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром и диффузное альвеолярное кровотечение. Хотя общая распространенность EVALI резко снизилась по сравнению с пиком в сентябре 2019 г., могут появляться другие химические соединения, вызывающие различные легочные заболевания, связанные с вейпингом. EVALI — это новая нозологическая форма у пациентов с острыми и подострыми респираторными заболеваниями, вызванными повреждением легких при использовании электронных средств доставки никотина. Вид рентгенологических изображений при EVALI разнообразен: от двусторонних затемнений в легких до выявления центрилобулярных узелков, напоминающих нефиброзный гиперчувствительный пневмонит. При интерпретации острых повреждений легких у молодых людей необходимо учитывать возможность EVALI.

Ключевые слова: EVALI; электронные системы доставки никотина; вейпинг; повреждение легких.

Поступила: 27.04.2023 **Одобрена:** 16.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED143111-120
Review Article

VAPING LUNG DAMAGE (REVIEW)

Olga N. Titova [1], Valery D. Kulikov [1], Olga A. Sukhovskaya [1, 2]

[1] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Titova ON, Kulikov VD, Sukhovskaya OA. Vaping lung damage (review). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(3):111–120. DOI: https://doi.org/10.17816/PED143111-120

ABSTRACT

The review presents data from meta-analyses and original studies on the study of the vapers disease — electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) — a new nosological form in patients with acute and subacute respiratory diseases caused by the consumption of electronic nicotine delivery vehicles, or vaping. The number of users are growing in around the world, especially among young people. According to a 2022 meta-analysis, the global prevalence of vaping use was 23%, including 16% in women and 22% in men. Prevalence of electronic nicotine delivery systems among cigarette smokers reached 43%, while on different continents, except for Asia, during the life it was approximately the same: in America — 24%, Europe — 26%, Asia — 16%, Oceania — 25%. Vaping rates among children aged 15 to 17 are almost four times (21.3%) higher than those aged 12–14 (5.4%). Two-thirds (66.1%) of children aged 12 to 17 using electronic nicotine delivery devices were also smokers, while they started with vapes. Nicotine cartridges used by 89.3% of teen vapers aged 15 to 19 years. Vaping lung diseases have been reported since invention e-cigarettes, but the number of cases increased sharply at the end of September 2019, and by February In 2020, the number of hospitalized patients in the United States reached 2807, with 68 confirmed deaths. Most of the cases are male adolescents and men aged 13–34 years. The review discusses the etiology, clinical picture, imaging findings, pathological EVALI features. When examining patients with EVALI, computed tomography revealed images characteristic of acute lung injury and pneumonia, as well as those resembling non-fibrous hypersensitivity pneumonitis, acute eosinophilic pneumonia. The article discusses the main differences between these diseases and the computed tomography picture of COVID-19. Before EVALI, vaping was associated with a wide range of pulmonary manifestations, including lipoid pneumonia, acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar hemorrhage. Although the overall prevalence of EVALI has declined sharply compared to with a peak in September 2019, other chemicals may appear that cause various pulmonary diseases associated with vaping. EVALI is a new nosological form in patients with acute and subacute respiratory diseases caused by lung damage due to the use of electronic means delivery of nicotine. The appearance of radiographic images in EVALI is diverse: from bilateral opacities in the lungs to reveal centrilobular nodules resembling non-fibrous hypersensitivity pneumonitis. When interpreting acute lung injury in young people, the possibility of EVALI should be considered.

Keywords: EVALI; electronic nicotine delivery systems; vaping; lung damage.

Received: 27.04.2023 **Revised:** 16.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

Электронные средства доставки никотина (ЭСДН), также известные как электронные сигареты и устройства для вейпинга, изначально были разработаны для «более безопасного курения» для тех курящих, которые не могли по каким-либо причинам или не хотели отказываться от курения сигарет. В ряде случаев курящие используют ЭСДН для прекращения табакокурения. Однако в настоящее время данные об эффективности ЭСДН для отказа от табака противоречивы, в большинстве стран они не утверждены в качестве средств для прекращения табакокурения, и их эффективность ниже лекарственных препаратов для отказа от табака [5, 16, 57].

Агрессивный маркетинг ЭСДН привел к массовому распространению вейпинга в большинстве стран мира, в том числе и России [6, 28, 38]. Согласно метаанализу 2022 г., распространенность ЭСДН в мире составила 23 %, в том числе 16 % у женщин и 22 % у мужчин [30]. Распространенность ЭСДН среди нынешних курильщиков сигарет достигла 43 %, при этом на разных континентах, кроме Азии, в течение жизни она была примерно одинаковой: в Америке — 24 %, в Европе — 26 %, Азии — 16 %, Океании — 25 % [51].

Особенно популярны эти изделия у подростков и лиц молодого возраста [4, 11]. Таким образом, на фоне сокращения потребления табакокурения во всем мире появляется новое поколение никотинозависимых, вовлекаемых в потребление никотина с помощью этих новых устройств для вейпинга, в том числе за счет использования привлекательных ароматов и вкусов [5, 43]. В 47 странах в период с 2015 по 2018 гг. каждый двенадцатый подросток (8,6 %) сообщили об употреблении электронных сигарет в течение последних 30 дней [24]. Показано, что дети и подростки, использующие ЭСДН, чаще начинают курить обычные табачные изделия (сигареты, кальян) [5, 23].

Согласно канадским исследования показатели курения электронных сигарет среди детей в возрасте от 15 до 17 лет были почти в четыре раза (21,3 %) выше, чем среди детей в возрасте от 12 до 14 лет (5,4 %). Две трети (66,1 %) детей в возрасте от 12 до 17 лет, использующих ЭСДН, употребляли и табак, при этом вначале они использовали ЭСДН [30]. Картриджи с никотином употребляли 89,3 % подростков-вейперов в возрасте от 15 до 19 лет.

Риски вейпинга повышались у детей 12–14 лет при наличии синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а у подростков старшего возраста — при более низкой успеваемости [47].

Летом 2019 г. в США получило распространение острое респираторное заболевание у лиц, использующих ЭСДН — Electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) [55]. Число случаев заболевания резко возросло и достигло своего пика в конце сентября 2019 г. [54]. По состоянию на 7 января 2020 г. было зафиксировано 2558 госпитализированных пациентов и 60 пациентов со смертельными исходами при повреждениях легких, связанных с использованием электронных сигарет или вейпинга [54]. К 18 февраля 2020 г. число таких госпитализированных пациентов в США достигло 2807, при этом было зарегистрировано 68 подтвержденных случаев смерти [22]. Большинство заболевших были мужского пола в возрасте 13–34 лет [21, 23]. Считалось, что причиной заболевания являлся витамин Е, используемый в жидкости для картриджей ЭСДН [9, 14, 56]. Число госпитализаций по поводу EVALI достигло пика в конце 2019 г. и быстро стало сокращаться к январю 2020 г., что связывают как с принятыми производителями ЭСДН мерами по удалению ацетата витамина Е из продуктов для вейпинга, так и с осведомленностью потребителей о вреде вейпинга с добавками витамина Е и пропиленгликоля [50].

В России расстройства, связанные с вейпингом, относятся к группе заболеваний U07.0 по МКБ-10, то есть к повреждениям легких, связанным с электронными сигаретами. В связи распространением EVALI и угрозой для здоровья и жизни в первую очередь подростков в Государственной Думе 8 февраля 2023 г. состоялось заседание профильных рабочих групп по охране здоровья для выработки инициатив по регуляции ЭСДН в Российской Федерации. С 1 июня 2023 г. в России введено ограничение на продажу электронных устройств с никотином.

У пациентов с EVALI отмечались одышка, кашель, боль в груди, диарея, боль в животе, лихорадка и повышенная утомляемость [10, 21, 29, 41]. Симптомы возникали в любое время и могли длиться от нескольких часов до нескольких недель. При лабораторных исследованиях обычно выявлялись повышенная скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, трансаминаз и лейкоцитоз [13, 15, 29].

При обследовании пациентов с EVALI с помощью компьютерной томографии (КТ) выявлялись изображения, характерные для острого повреждения легких и пневмонии, а также изображения, напоминающие нефиброзный гиперчувствительный пневмонит, острую эозинофильную пневмонию [36, 37, 42, 52]. Эти изображения включали

мультифокальные или диффузные помутнения по типу «матового стекла». Помутнения по типу «матового стекла» часто определялись в центральных областях легких. Визуальные проявления, напоминающие липоидную пневмонию, диффузное альвеолярное кровоизлияние и респираторный бронхиолит-интерстициальное заболевание легких также были связаны с EVALI [36, 37, 42, 52].

Изучение бронхоальвеолярного лаважа пациентов с EVALI выявляло, в основном, воспалительные изменения, при этом большинство клеток в лаваже были представлены макрофагами [33]. Мелкие цитоплазматические вакуоли, встречающиеся при EVALI в макрофагах, представляли собой накопление эндогенного клеточного липидного материала в результате повреждения эпителия, процесс, называемый эндогенной липоидной пневмонией. Эндогенная липоидная пневмония наблюдается при различных состояниях, включая острое повреждение легких, обструкцию дыхательных путей и инфекции [12, 27, 44, 46, 50].

Трансбронхиальная, крио- и хирургическая клиновидная биопсия при EVALI показывали схожие особенности [50]. На ранних стадиях острого повреждения легких единственным видимым гистологическим признаком могли быть отек и увеличенные пневмоциты [50].

Описаны редкие случаи дополнительных паттернов поражения легких, включая гигантоклеточную интерстициальную пневмонию, которая представляла собой форму пневмокониоза, связанную с воздействием твердых металлов и демонстрирующую скопление многочисленных многоядерных гигантских клеток в воздушных полостях [50]. В одной из работ было высказано предположение, что гигантоклеточная интерстициальная пневмония могла стать следствием вдыхания продуктов горения и распыления металлических элементов устройства для вейпа [35].

На сегодняшний день есть разночтения по поводу экзогенной липоидной пневмонии, связанной с вейпингом. Некоторые авторы подчеркивают различия между пневмонией при вейпинге и классической картиной экзогенной липоидной пневмонии [17, 45]. Гистологическая картина экзогенной липоидной пневмонии показывает отложение липидных капель различного размера в интерстиции. По сравнению с EVALI липидные капли экзогенной липоидной пневмонии обычно намного крупнее и значительно отличаются по размеру. При экзогенной липоидной пневмонии обнаруживаются многочисленные липидные вакуоли, большинство из которых значительно больше отдельных клеток. Иногда макрофаги содержат капельки липидов в своей цитоплазме. Однако капли намного крупнее и более изменчивы по сравнению с EVALI [50].

Несмотря на рентгенологические признаки, которые в некоторых случаях позволяют предположить у пациента подострый гиперчувствительный пневмонит, в литературе не описано ни одного случая гистологически подтвержденного гиперчувствительного пневмонита, связанного с вейпингом [50].

Гистологическая картина острого повреждения легких при EVALI требует тщательной дифференциальной диагностики, так как может проявляться при легочных инфекционных заболеваниях, интерстициальных заболеваниях легких, лекарственной/токсической реакции, острой эозинофильной пневмонии, диффузном альвеолярном кровотечении, подостром гиперчувствительном пневмоните [13, 50]. Наличие острого повреждения легких с отчетливой центричностью, выраженными пенистыми макрофагами и отсутствием других гистологических изменений позволяет предположить EVALI, но только при наличии в анамнезе практики вейпинга [50].

Подавляющему большинству пациентов с EVALI требовалась госпитализация [25]. В исследовании 98 пациентов с EVALI 76 % из них нуждались в кислородной поддержке, 22 % — в неинвазивной вентиляции и 26 % — в искусственной вентиляции легких, при этом экстракорпоральная мембранная оксигенация требовалась редко [42]. Сообщалось о системном применении глюкокортикоидов у большинства пациентов с EVALI, однако клинических исследований, изучающих их эффективность, не проводилось [19, 31, 40, 42].

Можно предположить, что пациентов с респираторными симптомами после использования ЭСДН было значительно больше, но обращались за медицинской помощью пациенты только в тяжелых случаях.

Исследования показали, что после выздоровления симптомы (в том числе рентгенологические) могут полностью исчезнуть [32, 40, 48]. В то же время после выздоровления в 25–85 % случаев (по разным источникам) могут развиться фиброзные изменения, снижение функции внешнего дыхания [1, 26].

Внедрение EVALI в качестве новой нозологической единицы для практикующих врачей имело важные последствия. Во-первых, во врачебной практике стало необходимым рассмотрение EVALI при интерпретации данных биопсии легкого, показывающей острое повреждение легких у молодых людей. Во-вторых, клинические проявления у не-

которых пациентов с EVALI могут имитировать подострый гиперчувствительный пневмонит, что позволило более точно определить различия этих заболеваний. В отличие от клеточных интерстициальных инфильтратов с лимфоцитами и/или неопределенных плохо сформированных гранулем, типичных для гиперчувствительного пневмонита, при EVALI есть признаки острого повреждения легких без наличия гранулематозного воспаления [50].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) привела к дополнительным лечебно-диагностическим проблемам. Данные исследований больных COVID-19 показали, что курящие имели более тяжелое течение и неблагоприятные исходы COVID-19 по сравнению с некурящими: у них в 1,4 раза чаще (отношение шансов 1,4; 95 % доверительный интервал 0,98–2,00) отмечалось тяжелое течение COVID-19, им в 2,4 раза чаще (отношение шансов 2,4; 95 % доверительный интервал 1,43–4,04) требовалась интенсивная терапия, искусственная вентиляция легких [2, 7]. Существует много общего по данным КТ между COVID-19 и EVALI [3, 7, 41], что создает дополнительные диагностические трудности. При COVID-19 рентгенограмма грудной клетки может первоначально казаться схожей с данными больных EVALI, хотя типичные признаки включают пятнистые двусторонние помутнения по типу «матового стекла» и/или уплотнения, которые преобладают на периферии и в нижних отделах легких [18]. При EVALI КТ грудной клетки обычно демонстрирует двусторонние симметричные затемнения по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее, преимущественно в нижних долях с субплевральным сохранением [49].

В 2020 г. были выявлены случаи EVALI на фоне COVID-19 [20]. Было показано, что вейпинг связан с более высокой вероятностью стойких симптомов COVID-19 (long COVID-19) [54].

Во время вспышки COVID-19 использование ЭСДН в США в 2019–2020 гг. уменьшилось среди молодежи, однако в 2021 г. снова отмечен рост вейпинга [34]. Опрос пользователей ЭСДН показал, что в 25,0 % случаев предпринимались попытки отказа от вейпинга (в 16,1 % случаев по причинам, связанным с COVID-19), а показатель отказа составил 18,1 %. Через 12 мес. 47,7 % продолжающих использовать ЭСДН ($n = 109$) сообщили об отсутствии изменений в частоте парения в час, в то время как 27,5 % стали меньше использовать ЭСДН, а 24,8 % — больше [39].

Влияние пандемии COVID-19 на привычки вейпинга до конца не изучено. Есть основания полагать, что при вейпинге, как и при табакокурении, в период пандемии COVID-19 увеличилось число людей, которые отказывались от ЭСДН не только ради сохранения здоровья, но и по экономическим причинам, из-за отсутствия подходящей компании в связи с самоизоляцией [8, 53]. Именно с закрытием кампусов в период пандемии COVID-19 связывают авторы статьи снижение вейпинга в 2019–2020 гг. [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

EVALI — это новая нозологическая форма у пациентов с острыми и подострыми респираторными заболеваниями, вызванными повреждением легких при использовании ЭСДН. Вид рентгенологических изображений при EVALI разнообразен: от двусторонних затемнений в легких до выявления центрилобулярных узелков, напоминающих нефиброзный гиперчувствительный пневмонит. До EVALI вейпинг ассоциировался с широким спектром легочных проявлений, включая липоидную пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром и диффузное альвеолярное кровотечение. Большинство случаев EVALI связаны с вейпингом жидкостей, содержащих ацетат витамина Е или пропиленгликоль. Хотя общая распространенность EVALI резко снизилась по сравнению с пиком в сентябре 2019 г., могут появляться другие химические соединения жидкости ЭСДН, вызывающие различные легочные заболевания, связанные с вейпингом.

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. Физиология дыхания / под ред. И.С. Бреслав, Л.А. Брянцевой, И.Б. Воронова, и др. Санкт-Петербург: Наука, 1994.
2. Вютрих Е.В., Свиридо Д.А., Позднякова Т.Д. Особенности ведения пациентов с одышкой после перенесенного COVID-19 // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4. С. 13–14.
3. Суховская О.А. Коронавирус 2019-nCoV (краткое сообщение) // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 4. С. 106–108. DOI: 10.36422/23076348201974106108
4. Юрьев В.К., Жирков П.Г. Распространенность некоторых факторов риска образа жизни, негативно влияющих на здоровье старшеклассников // Педиатр. 2018. Т. 9, № 2. С. 49–54. DOI: 10.17816/PED9249-54
5. Яблонский П.К., Суховская О.А. Влияние на здоровье вдыхания окружающего пара электронных средств доставки никотина // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 2. С. 99–104.
6. Яблонский П.К., Суховская О.А. Электронные сигареты — «способ курения» или средство отказа от курения? Комментарий к статье В.Д. Менделевича // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т. 8, № 3. С. 72–74. DOI: 10.20969/VSKM.2015.8(3).72-74
7. Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А. Влияние табакокурения на заболеваемость и исходы COVID-19 // Медицинский альянс. 2020. Т. 8, № 2. С. 93–97. DOI: 10.36422/23076348-2020-8-2-93-97
8. Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А., Васильев В.С. Курительное поведение в период пандемии COVID-19 // Медицинский альянс. 2021. Т. 9, № 3. С. 89–95. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-89-95
9. Crotty Alexander L.E., Bellinghausen A.L., Eakin M.N. What are the mechanisms underlying vaping-induced lung injury? // J Clin Invest. 2020. Vol. 130, No. 6. P. 2754–2756. DOI: 10.1172/JCI138644.
10. Crotty Alexander L.E., Perez M.F. Identifying, tracking, and treating lung injury associated with e-cigarettes or vaping // Lancet. 2019. Vol. 394, No. 10214. P. 2041–2043. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32730-8
11. Corey C.G., Ambrose B.K., Apelberg B.J., King B.A. Flavored tobacco use among middle and high school students — United States, 2011–2014 // Morb Mortal Wkly Rep. 2015. Vol. 64, No. 38. P. 1066–1077. DOI: 10.15585/mmwr.mm6438a2
12. Basset-Léobon C., Lacoste-Collin L., Bes A.J.C., Courtade-Saidi M. Cut-off values and significance of oil red O-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid // Cytopathology. 2010. Vol. 21, No. 4. P. 245–250. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2009.00677.x
13. Beasley M.B. The pathologist's approach to acute lung injury // Arch Pathol Lab Med. 2010. Vol. 134, No. 5. P. 719–727. DOI: 10.5858/134.5.719
14. Bhat T.A., Kalathil S.G., Bogner P.N., et al. An animal model of inhaled vitamin e acetate and EVALI-like lung injury // N Engl J Med. 2020. Vol. 382, No. 12. P. 1175–1177. DOI: 10.1056/NEJMc2000231
15. Blount B.C., Karwowski M.P., Shields P.G., et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI // N Engl J Med. 2020. Vol. 382, No. 8. P. 697–705. DOI: 10.1056/NEJMoa1916433
16. Bozier J., Chivers E.K., Chapman D.G., et al. The evolving landscape of e-cigarettes: A systematic review of recent evidence // Chest. 2020. Vol. 157, No. 5. P. 1362–1390. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.042
17. Butt Y.M., Smith M.L., Tazelaar H.D., et al. Pathology of vaping-associated lung injury // N Engl J Med. 2019. Vol. 381, No. 18. P. 1780–1781. DOI: 10.1056/NEJMc1913069
18. Callahan S.J., Harris D., Collingridge D.S., et al. Diagnosing EVALI in the time of COVID-19 // Chest. 2020. Vol. 158, No. 5. P. 2034–2037. DOI: 10.1016/j.chest.2020.06.029
19. Carroll B.J., Kim M., Hemyari A., et al. Impaired lung function following e-cigarette or vaping product use associated lung injury in the first cohort of hospitalized adolescents // Pediatr Pulmonol. 2020. Vol. 55, No. 7. P. 1712–1718. DOI: 10.1002/ppul.24787
20. Cecchini M.J., Mukhopadhyay S., Arrossi A.V., et al. E-Cigarette or vaping product use-associated lung injury: A review for pathologists // Arch Pathol Lab Med. 2020. Vol. 144, No. 12. P. 1490–1500. DOI: 10.5858/arpa.2020-0024-RA
21. www.cdc.gov [Электронный ресурс]. CDC updates EVALI guidance for health care providers as flu activity increases nationally [дата обращения: 19.08.2020]. Режим доступа: https://www.cdc.gov/media/releases/2019/p1119-evali-guidance
22. www.cdc.gov [Электронный ресурс]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products [дата обращения: 19.08.2020]. Режим доступа: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#latest-information
23. Chaffee B.W., Watkins S.L., Glantz S.A. Electronic cigarette use and progression from experimentation to established smoking // Pediatrics. 2018. Vol. 141, No. 4. ID e20173594. DOI: 10.1542/peds.2017-3594
24. Chan G.C.K., Gartner C., Lim C., et al. Association between the implementation of tobacco control policies and adolescent vaping in 44 lower-middle, upper-middle, and high-income countries // Addiction. 2022. Vol. 117, No. 8. P. 2296–2305. DOI: 10.1111/add.15892
25. Chatham-Stephens K., Roguski K., Jang Y., et al. Characteristics of hospitalized and nonhospitalized patients in a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury — United States, November

2019 // Morb Mortal Wkly Rep. 2019. Vol. 68, No. 46. P. 1076–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846e1
26. Corcoran A., Carl J.C., Rezaee F. The importance of anti-vaping vigilance-EVALI in seven adolescent pediatric patients in Northeast Ohio // Pediatr Pulmonol. 2020. Vol. 55, No. 7. P. 1719–1724. DOI: 10.1002/ppul.24872
27. Corwin R.W., Irwin R.S. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease // Am Rev Respir Dis. 1985. Vol. 132, No. 3. P. 576–581. DOI: 10.1164/arrd.1985.132.3.576
28. Crotty Alexander L.E., Vyas A., Schraufnagel D.E., Malhotra A. Electronic cigarettes: the new face of nicotine delivery and addiction // J Thorac Dis. 2015. Vol. 7, No. 8. P. E248–E251. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.37
29. Crotty Alexander L.E., Ware L.B., Calfee C.S., et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: Developing a research agenda. An NIH workshop report // Am J Respir Crit Care Med. 2020. Vol. 202, No. 6. P. 795–802. DOI: 10.1164/rccm.201912-2332WS
30. Czoli C.D., Luongo G., Mischki T. Prevalence trends and factors associated with vaping in Ontario (2015 to 2018) and Quebec (2017 to 2019). Canada // Health Rep. 2022. Vol. 33, No. 7. P. 13–23. DOI: 10.25318/82-003-x202200700002-eng
31. Davidson K., Brancato A., Heetderks P., et al. Outbreak of electronic-cigarette-associated acute lipoid pneumonia — North Carolina, July-August 2019 // Morb Mortal Wkly Rep. 2019. Vol. 68, No. 36. P. 784–786. DOI: 10.15585/mmwr.mm6836e1
32. Desai S.R., Wells A.U., Rubens M.B., et al. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up // Radiology. 1999. Vol. 210, No. 1. P. 29–35. DOI: 10.1148/radiology.210.1.r99ja2629
33. www.leafly.com [Электронный ресурс]. Downs D. Vape cart additive makers pull products as others go dark. 2019 [дата обращения: 10.07.2020]. Режим доступа: https://www.leafly.com/news/health/some-vape-cart-additive-makers-pull-products-others-go-dark
34. El Culbreth R., Brandenberger K.J., Battey-Muse C.M., Gardenhire D.S. 2021 year in review: E-cigarettes, hookah use, and vaping lung injuries during the COVID-19 pandemic // Respir Care. 2022. Vol. 67, No. 6. P. 709–714. DOI: 10.4187/respcare.09919
35. Fels Elliott D.R., Shah R., Hess C.A., et al. Giant cell interstitial pneumonia secondary to cobalt exposure from e-cigarette use // Eur Respir J. 2019. Vol. 54, No. 6. ID1901922. DOI: 10.1183/13993003.01922-2019
36. Henry T.S., Kligerman S.J., Raptis C.A., et al. Imaging findings of vaping-associated lung injury // Am J Roentgenol. 2020. Vol. 214, No. 3. P. 498–505. DOI: 10.2214/AJR.19.22251
37. Henry T.S., Kanne J.P., Kligerman S.J. Imaging of vaping-associated lung disease // N Engl J Med. 2019. Vol. 381, No. 15. P. 1486–1487. DOI: 10.1056/NEJMc1911995
38. Huang J., Duan Z., Kwok J., et al. Vaping versus JUULing: how the extraordinary growth and marketing of JUUL transformed the US retail e-cigarette market // Tob Control. 2019. Vol. 28, No. 2. P. 146–151. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054382
39. Kale D., Perski O., Herbec A., et al. Changes in cigarette smoking and vaping in response to the COVID-19 pandemic in the UK: Findings from baseline and 12-month follow up of HEBECO study // Int J Environ Res Public Health. 2022. Vol. 19, No. 2. ID 630. DOI: 10.3390/ijerph19020630
40. Kalininskiy A., Bach C.T., Nacca N.E., et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach // Lancet Respir Med. 2019. Vol. 7, No. 12. P. 1017–1026. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30415-1
41. Kligerman S., Raptis C., Larsen B., et al. Radiologic, pathologic, clinical, and physiologic findings of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI): Evolving knowledge and remaining questions // Radiology. 2020. Vol. 294, No. 3. P. 491–505. DOI: 10.1148/radiol.2020192585
42. Layden J.E., Ghinai I., Pray I., et al. Pulmonary Illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin — Final report // N Engl J Med. 2020. Vol. 382, No. 10. P. 903–916. DOI: 10.1056/NEJMoa1911614
43. Leventhal A.M., Goldenson N.I., Cho J., et al. Flavored E-cigarette use and progression of vaping in adolescents // Pediatrics. 2019. Vol. 144, No. 5. ID e20190789. DOI: 10.1542/peds.2019-0789
44. Maddock S.D., Cirulis M.M., Callahan S.J., et al. Pulmonary lipid-laden macrophages and vaping // N Engl J Med. 2019. Vol. 381, No. 15. P. 1488–1489. DOI: 10.1056/NEJMc1912038
45. Mukhopadhyay S., Mehrad M., Dammert P., et al. Lung biopsy findings in severe pulmonary illness associated with e-cigarette use (vaping) // Am J Clin Pathol. 2020. Vol. 153, No. 1. P. 30–39. DOI: 10.1093/ajcp/aqz182
46. Pambuccian S.E. Testing for lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid to diagnose vaping-associated pulmonary injury. Are we there yet? // J Am Soc Cytopathol. 2020. Vol. 9, No. 1. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.jasc.2019.10.002
47. Saqi A., Mukhopadhyay S., Butt Y., et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: What is the role of cytologic assessment? // Cancer Cytopathol. 2020. Vol. 128, No. 6. P. 371–380. DOI: 10.1002/cncy.22237
48. Sheard S., Rao P., Devaraj A. Imaging of acute respiratory distress syndrome // Respir Care. 2012. Vol. 57, No. 4. P. 607–612. DOI: 10.4187/respcare.01731
49. Shin Y.M., Hunt D.P., Akwe J. An epidemic supplanted by a pandemic: vaping-related illness and COVID-19 // South Med J. 2022. Vol. 115, No. 1. P. 8–12. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000001344

50. Smith M.L., Gotway M.B., Crotty Alexander L.E., Hariri L.P. Vaping-related lung injury // Virchows Arch. 2021. Vol. 478, No. 1. P. 81–88. DOI: 10.1007/s00428-020-02943-0
51. Tehrani H., Rajabi A., Ghelichi-Ghojogh M., et al. The prevalence of electronic cigarettes vaping globally: a systematic review and meta-analysis // Arch Public Health. 2022. Vol. 80, No. 1. ID 240. DOI: 10.1186/s13690-022-00998-w
52. Viswam D., Trotter S., Burge P.S., Walters G.I. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes // BMJ Case Rep. 2018. Vol. 2018. ID bcr2018224350. DOI: 10.1136/bcr-2018-224350
53. Werner A.K., Koumans E.H., Chatham-Stephens K., et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI // N Engl J Med. 2020. Vol. 382, No. 17. P. 1589–1598. DOI: 10.1056/NEJMoa1915314
54. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M., et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England // Nat Commun. 2022. Vol. 13, No. 1. ID 1957. DOI: 10.1038/s41467-022-29521-z
55. Winnicka L., Shenoy M.A. EVALI and the pulmonary toxicity of electronic cigarettes: A review // J Gen Intern Med. 2020. Vol. 35, No. 7. P. 2130–2135. DOI: 10.1007/s11606-020-05813-2
56. Wu D., O'Shea D.F. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate // PNAS USA. 2020. Vol. 117, No. 12. P. 6349–6355. DOI: 10.1073/pnas.1920925117
57. Rehan H.S., Maini J., Hungin A.P.S. Vaping versus smoking: A quest for efficacy and safety of e-cigarette // Curr Drug Saf. 2018. Vol. 13, No. 2. P. 92–101. DOI: 10.2174/1574886313666180227110556

REFERENCE

1. Breslav IS, Bryantseva LA, Voronov IB, et al editors. *Fiziologiya dykhaniya*. Saint Petersburg: Nauka, 1994. (In Russ.)
2. Vyutrih EV, Svirido DA, Pozdnyakova TD. Osobennosti vedeniya patsientov s odyshkoi posle perenesennogo COVID-19. *University therapeutic journal*. 2022;4: 13–14. (In Russ.)
3. Sukhovskaya OA. Coronavirus 2019-nCoV (short message). *Medical Alliance*. 2019;7(4):106–108. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348201974106108
4. Iurev VK, Zhirkov PG. The prevalence of some lifestyle risk factors, negatively affecting the health of high school students. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(2): 49–54. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED9249-54
5. Yablonskiy PK, Sukhovskaya OA. Effect passive exposure electronic nicotine delivery system on health. *Medical Alliance*. 2019;7(2):99–104. (In Russ.)
6. Yablonskiy PK, Sukhovskaya OA. Electronic cigarettes — "way of smoking" or quit smoking devices? Commentary article on VD Mendelevich. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2015;8(3):72–74. (In Russ.) DOI: 10.20969/VSKM.2015.8(3).72-74
7. Yablonskiy PK, Sukhovskaya OA, Smirnova MA. Influence of tobacco smoking on COVID-19 incidence and outcome. *Medical Alliance*. 2020;8(2):93–97. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2020-8-2-93-97
8. Yablonskiy PK, Sukhovskaya OA, Smirnova MA, Vasil'ev VS. Change in smoking behaviour during COVID-19 pandemic. *Medical Alliance*. 2021;9(3):89–95. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-89-95
9. Crotty Alexander LE, Bellinghausen AL, Eakin MN. What are the mechanisms underlying vaping-induced lung injury? *J Clin Invest*. 2020;130(6):2754–2756. DOI: 10.1172/JCI138644.
10. Crotty Alexander LE, Perez MF. Identifying, tracking, and treating lung injury associated with e-cigarettes or vaping. *Lancet*. 2019;394(10214):2041–2043. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32730-8
11. Corey CG, Ambrose BK, Apelberg BJ, King BA. Flavored tobacco use among middle and high school students — United States, 2011–2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(38):1066–1077. DOI: 10.15585/mmwr.mm6438a2
12. Basset-Léobon C, Lacoste-Collin L, Bes AJC, Courtade-Saidi M. Cut-off values and significance of oil red O-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid. *Cytopathology*. 2010;21(4):245–250. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2009.00677.x
13. Beasley MB. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(5):719–727. DOI: 10.5858/134.5.719
14. Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, et al. An animal model of inhaled vitamin e acetate and EVALI-like lung injury. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1175–1177. DOI: 10.1056/NEJMc2000231
15. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382(8):697–705. DOI: 10.1056/NEJMoa1916433
16. Bozier J, Chivers EK, Chapman DG, et al. The evolving landscape of e-cigarettes: A systematic review of recent evidence. *Chest*. 2020;157(5):1362–1390. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.042
17. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, et al. Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med*. 2019;381(18): 1780–1781. DOI: 10.1056/NEJMc1913069
18. Callahan SJ, Harris D, Collingridge DS, et al. Diagnosing EVALI in the time of COVID-19. *Chest*. 2020;158(5): 2034–2037. DOI: 10.1016/j.chest.2020.06.029
19. Carroll BJ, Kim M, Hemyari A, et al. Impaired lung function following e-cigarette or vaping product use associated lung injury in the first cohort of hospitalized adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(7): 1712–1718. DOI: 10.1002/ppul.24787

20. Cecchini MJ, Mukhopadhyay S, Arrossi AV, et al. E-Cigarette or vaping product use-associated lung injury: A review for pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(12): 1490–1500. DOI: 10.5858/arpa.2020-0024-RA
21. www.cdc.gov [Internet]. CDC updates EVALI guidance for health care providers as flu activity increases nationally [cited 2020 Aug 19]. Available at: https://www.cdc.gov/media/releases/2019/p1119-evali-guidance
22. www.cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products [cited 2020 Aug 19]. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html#latest-information
23. Chaffee BW, Watkins SL, Glantz SA. Electronic cigarette use and progression from experimentation to established smoking. *Pediatrics*. 2018;141(4): e20173594. DOI: 10.1542/peds.2017-3594
24. Chan GCK, Gartner C, Lim C, et al. Association between the implementation of tobacco control policies and adolescent vaping in 44 lower-middle, upper-middle, and high-income countries. *Addiction*. 2022;117(8):2296–2305. DOI: 10.1111/add.15892
25. Chatham-Stephens K, Roguski K, Jang Y, et al. Characteristics of hospitalized and nonhospitalized patients in a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury — United States, November 2019. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(46): 1076–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846e1
26. Corcoran A, Carl JC, Rezaee F. The importance of anti-vaping vigilance-EVALI in seven adolescent pediatric patients in Northeast Ohio. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(7):1719–1724. DOI: 10.1002/ppul.24872
27. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(3):576–581. DOI: 10.1164/arrd.1985.132.3.576
28. Crotty Alexander LE, Vyas A, Schraufnagel DE, Malhotra A. Electronic cigarettes: the new face of nicotine delivery and addiction. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):E248–E251. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.37
29. Crotty Alexander LE, Ware LB, Calfee CS, et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: Developing a research agenda. An NIH workshop report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6): 795–802. DOI: 10.1164/rccm.201912-2332WS
30. Czoli CD, Luongo G, Mischki T. Prevalence trends and factors associated with vaping in Ontario (2015 to 2018) and Quebec (2017 to 2019). Canada. *Health Rep*. 2022;33(7):13–23. DOI: 10.25318/82-003-x202200700002-eng
31. Davidson K, Brancato A, Heetderks P, et al. Outbreak of electronic-cigarette-associated acute lipoid pneumonia — North Carolina, July-August 2019. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(36):784–786. DOI: 10.15585/mmwr.mm6836e1
32. Desai SR, Wells AU, Rubens MB, et al. Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up. *Radiology*. 1999;210(1):29–35. DOI: 10.1148/radiology.210.1.r99ja2629
33. www.leafly.com [Internet]. Downs D. Vape cart additive makers pull products as others go dark. 2019 [cited 2020 Jul 10]. Available at: https://www.leafly.com/news/health/some-vape-cart-additive-makers-pull-products-others-go-dark
34. El Culbreth R, Brandenberger KJ, Battey-Muse CM, Gardenhire DS. 2021 year in review: E-cigarettes, hookah use, and vaping lung injuries during the COVID-19 pandemic. *Respir Care*. 2022;67(6): 709–714. DOI: 10.4187/respcare.09919
35. Fels Elliott DR, Shah R, Hess CA, et al. Giant cell interstitial pneumonia secondary to cobalt exposure from e-cigarette use. *Eur Respir J*. 2019;54(60):1901922. DOI: 10.1183/13993003.01922-2019
36. Henry TS, Kligerman SJ, Raptis CA, et al. Imaging findings of vaping-associated lung injury. *Am J Roentgenol*. 2020;214(3):498–505. DOI: 10.2214/AJR.19.22251
37. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of vaping-associated lung disease. *N Engl J Med*. 2019;381(15): 1486–1487. DOI: 10.1056/NEJMc1911995
38. Huang J, Duan Z, Kwok J, et al. Vaping versus JUULing: how the extraordinary growth and marketing of JUUL transformed the US retail e-cigarette market. *Tob Control*. 2019;28(2):146–151. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054382
39. Kale D, Perski O, Herbec A, et al. Changes in cigarette smoking and vaping in response to the COVID-19 pandemic in the UK: Findings from baseline and 12-month follow up of HEBECO study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):630. DOI: 10.3390/ijerph19020630
40. Kalininskiy A, Bach CT, Nacca NE, et al. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir Med*. 2019;7(12):1017–1026. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30415-1
41. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, et al. Radiologic, pathologic, clinical, and physiologic findings of electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI): Evolving knowledge and remaining questions. *Radiology*. 2020;294(3):491–505. DOI: 10.1148/radiol.2020192585
42. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin — Final report. *N Engl J Med*. 2020;382(10):903–916. DOI: 10.1056/NEJMoa1911614
43. Leventhal AM, Goldenson NI, Cho J, et al. Flavored E-cigarette use and progression of vaping in adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(5):e20190789. DOI: 10.1542/peds.2019-0789

44. Maddock SD, Cirulis MM, Callahan SJ, et al. Pulmonary lipid-laden macrophages and vaping. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1488–1489. DOI: 10.1056/NEJMc1912038
45. Mukhopadhyay S, Mehrad M, Dammert P, et al. Lung biopsy findings in severe pulmonary illness associated with e-cigarette use (vaping). *Am J Clin Pathol*. 2020;153(1):30–39. DOI: 10.1093/ajcp/aqz182
46. Pambuccian SE. Testing for lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid to diagnose vaping-associated pulmonary injury. Are we there yet? *J Am Soc Cytopathol*. 2020;9(1):1–8. DOI: 10.1016/j.jasc.2019.10.002
47. Saqi A, Mukhopadhyay S, Butt Y, et al. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury: What is the role of cytologic assessment? *Cancer Cytopathol*. 2020;128(6):371–380. DOI: 10.1002/cncy.22237
48. Sheard S, Rao P, Devaraj A. Imaging of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2012;57(4):607–612. DOI: 10.4187/respcare.01731
49. Shin YM, Hunt DP, Akwe J. An epidemic supplanted by a pandemic: vaping-related illness and COVID-19. *South Med J*. 2022;115(1):8–12. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000001344
50. Smith ML, Gotway MB, Crotty Alexander LE, Hariri LP. Vaping-related lung injury. *Virchows Arch*. 2021;478(1):81–88. DOI: 10.1007/s00428-020-02943-0
51. Tehrani H, Rajabi A, Ghelichi-Ghojogh M, et al. The prevalence of electronic cigarettes vaping globally: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*. 2022;80(1):240. DOI: 10.1186/s13690-022-00998-w
52. Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018224350. DOI: 10.1136/bcr-2018-224350
53. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382(17):589–1598. DOI: 10.1056/NEJMoa1915314
54. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun*. 2022;13(1):1957. DOI: 10.1038/s41467-022-29521-z
55. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the pulmonary toxicity of electronic cigarettes: A review. *J Gen Intern Med*. 2020;35(7):2130–2135. DOI: 10.1007/s11606-020-05813-2
56. Wu D, O'Shea DF. Potential for release of pulmonary toxic ketene from vaping pyrolysis of vitamin E acetate. *PNAS USA*. 2020;117(12):6349–6355. DOI: 10.1073/pnas.1920925117
57. Rehan HS, Maini J, Hungin APS. Vaping versus smoking: A quest for efficacy and safety of e-cigarette. *Curr Drug Saf*. 2018;13(2):92–101. DOI: 10.2174/1574886313666180227110556

◆ Информация об авторах

**Ольга Николаевна Титова* — д-р. мед. наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии. ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: titovaon@spb-gmu.ru

Валерий Дмитриевич Куликов — канд. мед наук, вед. научн. сотр. научно-исследовательского института пульмонологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vdkulikov@mail.ru

Ольга Анатольевна Суховская — д-р биол. наук, руководитель отдела Научно-исследовательского института пульмонологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; руководитель Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ktc01@mail.ru

◆ Information about the authors

**Olga N. Titova* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Director Research Institute of Pulmonology, Saint Petersburg Research Institute of Pulmonology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: titovaon@spb-gmu.ru

Valery D. Kulikov — MD, PhD, Leading Researcher of Research Institute of Pulmonology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vdkulikov@mail.ru

Olga A. Sukhovskaya — Dr. Biol. Sci., Department Head of Research Institute of Pulmonology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Centre Head, Tobacco Cessation Assistance Advisory Telephone Center, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ktc01@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: https://doi.org/10.17816/PED143121-128
Научная статья

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОГО СИНДРОМА КАБУКИ 1-го ТИПА, С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ, У РЕБЕНКА 7 ЛЕТ

О.К. Горкина, П.В. Павлов, М.Л. Захарова, Н.В. Никитина

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

Для цитирования: Горкина О.К., Павлов П.В., Захарова М.Л., Никитина Н.В. Клиническое наблюдение генетически подтвержденного синдрома Кабуки 1-го типа, с неустановленным типом наследования, у ребенка 7 лет // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 121–128. DOI: https://doi.org/10.17816/PED143121-128

АННОТАЦИЯ

Синдром Кабуки — редкое наследственное заболевание, которое имеет специфическую клиническую картину: характерные черты лица, задержка роста, мышечная гипотония, аномалии скелета, дерматоглифические аномалии, умственная отсталость от легкой до умеренной степени и постнатальный дефицит роста. Синдром Кабуки (синдром маски Кабуки / синдром грима Кабуки) свое название получил за специфические особенности внешнего вида больных, имеющих выражение лица, сходное со специальным гримом, выделяющим глаза и брови персонажей японского театра Кабуки. Основными причинами развития данного заболевания в 75 % являются мутации гена *KMT2D* (синдром Кабуки 1-го типа) и в 5 % — мутации гена *KDM6A* (2-го типа), этиология около 20 % случаев остается неизвестной. Большинство мутаций при 1-м типе формируется *de novo*, также описаны случаи аутосомно-доминантного типа наследования. Синдром Кабуки 2-го типа имеет сцепленное с полом (Х-сцепленное) наследование. Поскольку синдром является мультисистемным заболеванием с низкой распространенностью, пациентам необходимы различные диагностические и скрининговые тесты с междисциплинарной оценкой результатов на разных этапах их жизни. Ранняя диагностика заболевания имеет решающее значение для своевременных лечебно-реабилитационных мероприятий и улучшения прогноза и качества жизни ребенка. Интерес представляемого клинического наблюдения синдрома Кабуки состоит в значимости раннего распознавания клинических проявлений, своевременном оперативном лечении, слухореабилитации и улучшении прогноза жизни пациента. В статье приведено описание клинического наблюдения, генетически подтвержденного синдрома Кабуки 1-го типа, у ребенка 2015 г. р. (тип наследования не установлен). Интерес представляемого клинического наблюдения, проявляющегося характерными чертами лица, аномалиями скелета, постнатальной задержкой роста, дерматоглифическими аномалиями, задержкой интеллектуального развития, состоит в необходимости мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациента.

Ключевые слова: синдром Кабуки; дети; ген *KMT2D*; ген *KDM6A*; врожденные пороки развития; задержка развития; мутации; клинический случай.

Поступила: 21.04.2023 **Одобрена:** 17.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED143121-128
Research Article

CLINICAL OBSERVATION OF GENETICALLY CONFIRMED KABUKI SYNDROME TYPE 1, WITH AN UNDETERMINED TYPE OF INHERITANCE, IN A 7-YEAR-OLD CHILD

Oksana K. Gorkina, Pavel V. Pavlov, Maria L. Zakharova, Nadezhda V. Nikitina
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorkina OK, Pavlov PV, Zakharova ML, Nikitina NV. Clinical observation of genetically confirmed Kabuki syndrome type 1, with an undetermined type of inheritance, in a 7-year-old child. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):121–128. DOI: https://doi.org/10.17816/PED143121-128

ABSTRACT

Kabuki syndrome is a rare hereditary disease that has a specific clinical picture: facial features, growth retardation, muscular hypotonia, skeletal abnormalities, dermatoglyphic abnormalities, mild to moderate mental retardation, and postnatal growth deficiency. Kabuki syndrome (Kabuki mask syndrome / Kabuki makeup syndrome) got its name for the specific features of the appearance of patients who have a facial expression similar to a special makeup that highlights the eyes and eyebrows of the characters of the Japanese Kabuki theater. The main reasons for the development of Kabuki syndrome in 75% are mutations in the *KMT2D* gene (KS type 1) and in 5% are mutations in the *KDM6A* gene (Kabuki syndrome type 2), the etiology of about 20% of cases remains unknown. Most mutations in type 1 Kabuki syndrome are formed *de novo*, and cases of autosomal dominant inheritance have also been described. Type 2 Kabuki syndrome has sex-linked (X-linked) inheritance. Because Kabuki syndrome is a low-prevalence, multisystem disease, patients require a variety of diagnostic and screening tests with multidisciplinary evaluation of outcomes at different stages of their lives. Early diagnosis of the disease is crucial for timely treatment and rehabilitation measures and improving the prognosis and quality of life of the child. The interest of the presented clinical observation of Kabuki syndrome lies in the importance of early recognition of clinical manifestations, timely surgical treatment, hearing rehabilitation and improving the prognosis of the patient's life. The article describes a clinical observation, genetically confirmed type 1 Kabuki syndrome, in a child born in 2015 (type of inheritance not established). The interest of the presented clinical observation of Kabuki syndrome, manifested by characteristic facial features, skeletal anomalies, postnatal growth retardation, dermatoglyphic anomalies, intellectual retardation, lies in the need for a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of the patient.

Keywords: Kabuki syndrome; children; *KMT2D* gene; *KDM6A* gene; congenital malformations; developmental delay; mutations; clinical case.

Received: 21.04.2023 **Revised:** 17.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Кабуки (СК) — клинически и генетически гетерогенное заболевание, которое имеет специфическую клиническую картину и связано с мутацией генов *KMT2D* или *KDM6A*. Впервые синдром был описан, независимо друг от друга, в 1981 г. двумя группами японских ученых [10]. СК был назван в честь характерных черт лица, которые напоминают грим актеров в театре Кабуки в Японии [10, 12].

По данным отечественной и зарубежной литературы в мире известно менее 1000 пациентов с данным синдромом [3]. Общая распространенность СК составляет 1 случай на 32 000 человек в Японии, 1 случай на 86 000 человек в западных странах [11, 14]. СК 1-го типа (ген *KMT2D*) диагностируется у 75 % пациентов, СК 2-го типа (ген *KDM6A*) у 5 % пациентов, около 20 % случаев остается неизвестной этиологии [1, 10, 13]. Полового различия по частоте встречаемости нет.

Диагностическими признаками считаются пять основных проявлений: «своеобразное лицо» (длинные глазные щели с выворотом латеральной трети нижнего века, дугообразные и широкие брови с редкостью латеральной трети, короткая колумелла с вдавленным кончиком носа, большие низко расположенные уши), незначительные аномалии скелета (деформированный позвоночный столб с сагиттальной расщелиной позвонков или без нее, сколиоз, брахидактилия, деформация стоп, гипермобильность суставов), дерматоглифические аномалии (выступающие фетальные подушечки на кончиках пальцев рук, отсутствие пальцевого трирадиуса), умственная отсталость от легкой до умеренной степени (IQ ниже 80) и постнатальный дефицит роста [6–10].

Второстепенные признаки могут включать: врожденные пороки сердца (ВПС), пороки развития мочеполовой системы, желудочно-кишечные аномалии, нарушения со стороны органов чувств, повышенная восприимчивость к инфекциям, эндокринные нарушения, снижение слуха [4, 5, 8].

Источники литературы предполагают, что диагноз СК может быть поставлен пациенту любого пола и любого возраста с врожденной гипотонией, задержкой развития и/или умственной отсталостью в анамнезе и одним или обоими из следующих основных критериев:

1. Патогенный или вероятно патогенный вариант в генах *KMT2D* или *KDM6A*.

2. Типичные дисморфические черты включают длинные глазные щели с выворотом латеральной трети нижнего века и два или более из следующих признаков:

- дугообразные и широкие брови с редкостью латеральной трети;
- короткая колумелла с вдавленным кончиком носа;
- большие, выпуклые или чашевидные уши;
- фетальные подушечки пальцев рук [2, 7, 15].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 2015 г. р., в связи с выявленными и требующими обследования, наблюдения и лечения врожденными пороками развития регулярно с 1-го месяца жизни по настоящий момент наблюдается специалистами клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ).

Анамнез: мальчик родился на 36-й неделе гестации с массой тела 2780 г, ростом 49 см, данная беременность вторая, первая беременность — здоровый ребенок. Наследственность не отягощена, родители ребенка соматически здоровы.

Состояние ребенка требовало искусственной вентиляции легких с первых по пятые сутки жизни в связи с подозрением на ВПС, обследование и лечение пациента было продолжено в перинатальном центре СПбГПМУ.

В возрасте 1,5 мес. для коррекции ВПС проведена радикальная операция с резекцией коарктации аорты и пластикой дуги аорты.

Тяжелое состояние, обусловленное инфекционным процессом и полиорганной недостаточностью, требовало расширенного инструментально-лабораторного обследования в объеме поиска сопутствующей соматической патологии.

За 5 лет наблюдений различными специалистами выявлены патологические проявления, относящиеся как к основным, так и к второстепенным диагностическим группам признаков СК.

Оториноларингологические проявления

Оториноларингологические проявления включают выраженный дисморфизм, с характерными изменениями наружного уха с увеличением, низким расположением и оттопыренностью кончиков ушей, деформацию кончика носа (приплюснутая форма), готическое нёбо. Одна из ключевых особенностей СК — рецидивирующий острый средний отит. У данного пациента зарегистрированы двусторонние средние отиты с частотой не реже 1–2 раз в год с 2-месячного возраста, в возрасте 3,5 лет ребенок перенес отоменингит.

Результаты инструментальных методов исследования в возрасте 2,5 мес. выявили повышение порогов слуха, соответствующее тугоухости III степени справа и IV степени слева по смешанному типу,

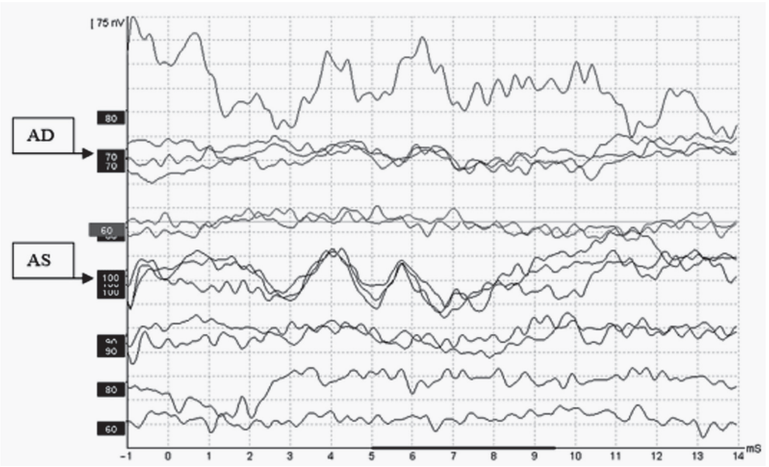


Рис. 1. Результаты 2-го этапа аудиологического скрининга (2016) — порог регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов по воздушной проводимости справа (AD) 70 дБ, слева (AS) 100 дБ над порогом слуха

Fig. 1. Results of the 2nd stage of audiological screening in 2016 — the threshold for registration of short-latency auditory evoked potentials by air conduction on the right (AD) 70 dB, on the left (AS) = 100 dB above hearing threshold

Таблица 1 / Table 1

Поведенческая тональная аудиометрия в свободном поле (без слухового аппарата) пациента
Behavioral pure-field audiometry (without hearing aid) of the patient

Показатель	Диапазон, кГц			
	0,5	1	2	4
AD, дБ	80	90	100	105
AS, дБ	105	110	110	110

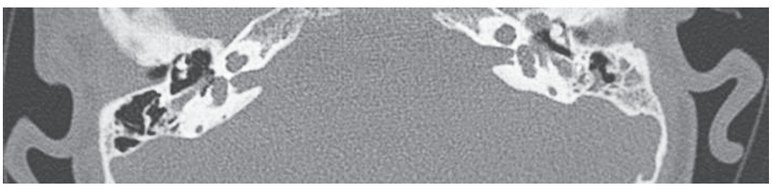


Рис. 2. Компьютерная томограмма височных костей в аксиальной проекции пациента — неполное разделение улитки 2-го типа

Fig. 2. Computed tomogram of the temporal bones in the axial projection of the patient — incomplete division of the cochlea type 2

на фоне двустороннего экссудативного среднего отита (рис. 1).

С целью абилитации слуха произведено бинауральное слухопротезирование в возрасте 6 мес.

Результаты последнего аудиологического обследования (2022) в динамическом наблюдении соответствуют повышению порогов слуха по типу смешанной тугоухости IV степени справа и IV степени слева (см. таблицу).

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии височных костей в 2020 г. выявлены признаки двустороннего врожденного порока развития внутреннего уха — неполное разделение улитки 2 типа (рис. 2).

Неврологические проявления

С раннего возраста у пациента проявлялась детская гипотония в виде трудностей при сосании, жевании и глотании, в данном возрасте в состоянии покоя находится с открытым ртом.

Задержка психомоторного и речевого развития (количественная оценка уровня интеллекта затруднена):

- сел в 10 мес., встал в 12 мес., пошел в 2 года;
- ошибки артикуляции и аномальный оральный резонанс, обусловленные плохой орально-моторной координацией и гипотонией, привели к нарушению разборчивости речи;
- общее недоразвитие речи 1–2-го уровня.

Проявления патологии желудочно-кишечного тракта

Ослабление сосательного и глотательного рефлексов, а также гастроэзофагеальный рефлюкс привели к необходимости питания через назогастральный зонд в течение нескольких месяцев. В возрасте 2,5 лет при проведении клинико-лабораторных обследований выявлены дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу, панкреатическая недостаточность, дисбактериоз кишечника.

Черепно-лицевые, скелетные особенности и ородентальная симптоматика

В соматическом статусе ребенка отмечены характерные для СК черты лица (рис. 3): длинные глазные щели, длинные ресницы, арковидные брови с разреженной латеральной частью, приплюснутый кончик носа, большие низко расположенные уши с оттопыренными кончиками, готическое нёбо; нарушение осанки (сколиоз, кифоз грудного отдела позвоночника, рис. 4), вальгусные голени (рис. 5), задержка роста, выступающие фетальные подушечки на кончиках пальцев рук (рис. 6).

Офтальмологические проявления

С рождения: непостоянное альтернирующее расходящееся косоглазие. Врожденный стеноз носослезного протока слева, осложненный дакриоциститом. (Оперативное лечение в 2 мес.: зондирование и промывание слезоотводящих путей слева.) Макулопатия, гиперметропия слабой степени обоих глаз с астигматизмом. Эпителиопатия роговицы.

Иммунологические нарушения

Первичный иммунодефицит — инфицированность герпес-вирусами (герпес 1-го + 2-го типа IgG^+, ЦМВ IgG^+), транзиторная гипогаммаглобулинемия А, рецидивирующие средние отиты.



Рис. 3. Черты лица, характерные для синдрома Кабуки, пациента: арковидные брови с разреженной латеральной частью, широкий кончик носа, большие низкорасположенные уши с оттопыренными кончиками (2022)
Fig. 3. Facial features characteristic of the Kabuki syndrome, of the patient: arched eyebrows with a sparse lateral part, a wide tip of the nose, large low-lying ears with protruding tips (2022)

Детальное описание фенотипических признаков и сопутствующих заболеваний, выявленных у пациента, демонстрирует высокую степень сходства фенотипов с СК. В лаборатории молекулярной патологии проведено генетическое исследование ДНК методом клинического секвенирования экзома — выявлен вариант chr12:49033838G>A в гене *KMT2D* в гетерозиготном состоянии (рис. 7).

По результатам генетического обследования подтвержден диагноз: «Синдром Кабуки 1-го типа (молекулярно-позитивный, мутация в гене *KMT2D*)». Родителям ребенка рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования с целью уточнения типа наследования. В настоящий момент результаты обследования не предоставлены.



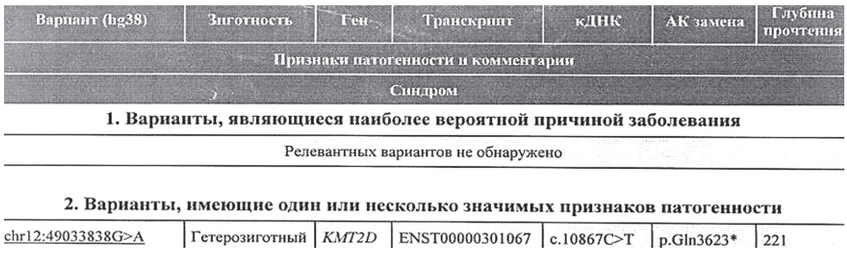
Рис. 4. Нарушение осанки
Fig. 4. Violation of posture



Рис. 5. Вальгусные голени
Fig. 5. Hallux valgus



Рис. 6. Выступающие фетальные подушечки на кончиках пальцев рук
Fig. 6. Protruding fetal pads on the fingertips



Вариант (hg38)	Зиготность	Ген	Транскрипт	кДНК	АК замена	Глубина прочтения
Признаки патогенности и комментарии						
Синдром						
1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания						
Релевантных вариантов не обнаружено						
2. Варианты, имеющие один или несколько значимых признаков патогенности						
chr12:49033838G>A	Гетерозиготный	*KMT2D*	ENST00000301067	c.10867C>T	p.Gln3623*	221

Рис. 7. Заключение по результатам исследования ДНК пациента методом клинического секвенирования, выявлен вариант chr12:49033838G>A в гене *KMT2D* в гетерозиготном состоянии

Fig. 7. Conclusion Based on the results of a DNA in a patient study by clinical sequencing, the variant chr12:49033838G>A was detected in the *KMT2D* gene in a heterozygous state

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес представленного клинического наблюдения для специалистов различного профиля обусловлен не только редкой встречаемостью СК, но и клинико-молекулярным полиморфизмом.

Ранняя генетическая диагностика синдрома имеет решающее значение, так как она подтверждает и классифицирует тип СК.

Детальное описание фенотипа, симптомов заболевания (даже при наличии редких и минимальных клинических проявлений заболевания), выявление сопутствующей патологии при СК позволяют определить тактику лечения и реабилитации больного, что имеет большое значение для предотвращения осложнений и улучшения прогноза и качества жизни пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудниками клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета за предоставленные материалы.

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 и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the clinical hospital of Saint Petersburg State Pediatric University for the materials provided.

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 study was not supported by any external sources of funding.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика – путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 115–121. DOI: 10.17816/PED41115-121
2. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1997. 287 с.
3. Житомирская М.Л., Снегова Е.В., Одинцова Г.В. Синдром Веста при синдроме Кабуки (обзор литературы и описание клинического случая) // Русский журнал детской неврологии. 2021. Т. 16, № 4. С. 69–76. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-69-76
4. Кондратенко И.В., Суспицын Е.Н., Вахлярская С.С., и др. Синдром Кабуки // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017. Т. 16, № 4. С. 75–83. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83
5. Щугарева Л.М., Потешкина О.В., Галактионова С.М. Синдром Кабуки. Неврологические аспекты, клиническое наблюдение // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019. Т. 11, № 2. С. 59–70. DOI: 10.17816/mechnikov201911259-70

6. Adam M.P., Banka S., Bjornsson H.T., et al. The Kabuki syndrome medical advisory board. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria // J Med Genet. 2019. Vol. 56, No. 2. P. 89–95. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105625
7. Adam M. Insights into the molecular genetics of Kabuki syndrome // Adv Genomics Genet. 2015. Vol. 5. P. 121–129. DOI: 10.2147/AGG.S58588
8. Adam M.P., Hudgins L., Hannibal M. Kabuki syndrome. GeneReviews / M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, et al editors. Seattle: University of Washington, 2011. P. 1993–2019.
9. Banka S., Lederer D., Benoit V., et al. Novel KDM6A (UTX) mutations and a clinical and molecular review of the X-linked Kabuki syndrome (KS2) // Clin Genet. 2014. Vol. 87, No. 3. P. 252–258. DOI: 10.1111/cge.12363
10. Boniel S., Szymańska K., Śmigiel R., Szczałuba K. Kabuki syndrome — clinical review with molecular aspects // Genes (Basel). 2021. Vol. 12, No. 4. ID468. DOI: 10.3390/genes12040468
11. Bokinni Y. Kabuki syndrome revisited // J Hum Genet. 2012. Vol. 57, No. 4. P. 223–227. DOI: 10.1038/jhg.2012.28
12. Kuroki Y., Suzuki Y., Chyo H., et al. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation // J Pediatrics. 1981. Vol. 99, No. 4. P. 570–573. DOI: 10.1016/S0022-3476(81)80256-9
13. Kasdon B.D., Fox J.E. Kabuki syndrome: diagnostic and treatment considerations // Ment Health Fam Med. 2012. Vol. 9, No. 3. P. 171–179.
14. Online mendelian inheritance in man (OMIM) / V.A. McKusick, editor. Baltimore: The Johns Hopkins University.
15. Niikawa N., Kuroki Y., Kajii T., et al. Kabuki make-up (Niikawa–Kuroki) syndrome: a study of 62 patients // Am J Med Genet. 1988. Vol. 31, No. 3. P. 565–589. DOI: 10.1002/ajmg.1320310312

REFERENCES

1. 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
2. Gorbunova VN, Baranov VS. *Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolevanii*. Saint Petersburg: Spetsial'naya Literatura, 1997. 287 p. (In Russ.)
3. Zhitomirskaya ML, Snegova EV, Odintsova GV. West syndrome in patients with Kabuki syndrome (literature review and case report). *Russian Journal of Child Neurology*. 2021;16(4):69–76. (In Russ.) DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-69-76
4. Kondratenko IV, Suspitsin EN, Vakhlyarskaya SS, et al. Kabuki syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(4):75–83. (In Russ.) DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83
5. Schugareva LM, Poteshkina OV, Galaktionova SM. Kabuki syndrome. Neurological disorders, case report. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(2):59–70. (In Russ.) DOI: 10.17816/mechnikov201911259-70
6. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, et al. The Kabuki syndrome medical advisory board. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2019;56(2):89–95. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105625
7. Adam M. Insights into the molecular genetics of Kabuki syndrome. *Adv Genomics Genet*. 2015;5:121–129. DOI: 10.2147/AGG.S58588
8. Adam MP, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 2011. P. 1993–2019.
9. Banka S, Lederer D, Benoit V, et al. Novel KDM6A (UTX) mutations and a clinical and molecular review of the X-linked Kabuki syndrome (KS2). *Clin Genet*. 2014;87(3):252–258. DOI: 10.1111/cge.12363
10. Boniel S, Szymańska K, Śmigiel R, Szczałuba K. Kabuki syndrome — clinical review with molecular aspects. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):468. DOI: 10.3390/genes12040468
11. Bokinni Y. Kabuki syndrome revisited. *J Hum Genet*. 2012;57(4):223–227. DOI: 10.1038/jhg.2012.28
12. Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, et al. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatrics*. 1981;99(4):570–573. DOI: 10.1016/S0022-3476(81)80256-9
13. Kasdon BD, Fox JE. Kabuki syndrome: diagnostic and treatment considerations. *Ment Health Fam Med*. 2012;9(3):171–179.
14. McKusick VA, editor. *Online mendelian inheritance in man (OMIM)*. Baltimore: The Johns Hopkins University.
15. Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, et al. Kabuki make-up (Niikawa–Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet*. 1988;31(3):565–589. DOI: 10.1002/ajmg.1320310312

◆ Информация об авторах

**Оксана Константиновна Горкина* — ассистент кафедры оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2527-9023;
e-mail: gorkina-ok@yandex.ru

Павел Владимирович Павлов — д-р мед. наук, заведующий кафедрой оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4626-201X;
e-mail: pvpavlov@mail.ru

Мария Леонидовна Захарова — д-р мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6410-3533;
e-mail: dr.essina@mail.ru

Надежда Вадимовна Никитина — клинический ординатор кафедры оториноларингологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1956-4124;
e-mail: nadyan270798@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Oksana K. Gorkina* — Assistant of the Department of Otorhinolaryngology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2527-9023;
e-mail: gorkina-ok@yandex.ru

Pavel V. Pavlov — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4626-201X;
e-mail: pvpavlov@mail.ru

Maria L. Zakharova — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6410-3533;
e-mail: dr.essina@mail.ru

Nadezhda V. Nikitina — Clinical Resident of the Department of Otorhinolaryngology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1956-4124;
e-mail: nadyan270798@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED143129-138
Научная статья

ИНФЕКЦИОННЫЕ МАСКИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

Н.С. Тян [1, 2], Е.Д. Орлова [1], И.В. Бабаченко [1, 2], Е.В. Шарипова [1]

[1] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

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

Для цитирования: Тян Н.С., Орлова Е.Д., Бабаченко И.В., Шарипова Е.В. Инфекционные маски системных заболеваний соединительной ткани (клинические случаи) // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 129–138. DOI: https://doi.org/10.17816/PED143129-138

АННОТАЦИЯ

На протяжении многих веков инфекционные заболевания остаются важной медико-социальной проблемой человечества. До настоящего времени сохраняются высокие показатели заболеваемости как среди взрослого, так и детского населения. Схожесть клинической симптоматики в дебюте некоторых инфекций с заболеваниями иной природы, в том числе с системными заболеваниями соединительной ткани, часто представляет трудности для верификации диагноза. Разнообразные клинические проявления системных заболеваний соединительной ткани диктуют необходимость расширенного обследования пациентов для уточнения природы заболевания, определения роли инфекционного агента, в случае его обнаружения: служит ли он причиной имеющейся симптоматики либо триггером в развитии аутоиммунного заболевания. В статье приведены 2 клинических наблюдения «инфекционного» дебюта системных заболеваний соединительной ткани. Две девочки, 13 и 5 лет, госпитализировались в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства с подозрением на острую инфекционную патологию. Доминирующая жалоба — лихорадка. В первом случае отмечались также покашливание и болевой синдром различной локализации, во втором — синдром экзантемы. После проведенного обследования верифицировать этиологически значимый патоген не удалось. Заподозрены системные заболевания соединительной ткани, а именно: в первом клиническом случае — системная красная волчанка, во втором — ювенильный дерматомиозит, что подтвердилось выявлением специфических аутоантител. Приведенные клинические наблюдения демонстрируют сложность установления диагноза системного заболевания соединительной ткани с учетом схожести клинической картины с дебютом инфекционных болезней. Принимая во внимание зависимость течения и исходов системных заболеваний соединительной ткани от начала проведения специфической терапии, необходимо повышать настороженность врачей-инфекционистов и педиатров для своевременного выявления данной когорты пациентов.

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани; инфекционные болезни; дети.

Поступила: 07.04.2023 **Одобрена:** 15.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED143129-138
Research Article

INFECTIOUS "MASKS" OF CONNECTIVE TISSUE DISEASES (CLINICAL CASES)

Natalia S. Tian [1, 2], Elizaveta D. Orlova [1], Irina V. Babachenko [1, 2], Elena V. Sharipova [1]

[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Tian NS, Orlova ED, Babachenko IV, Sharipova EV. Infectious "masks" of connective tissue diseases (clinical cases). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):129–138. DOI: https://doi.org/10.17816/PED143129-138

ABSTRACT

For many centuries, infectious diseases have remained an important medical and social problem of humanity. To date high rates of morbidity remain among both the adult and child population. The similarity of clinical symptoms in the onset of some infections with diseases of different nature, including connective tissue diseases, often presents difficulties for verifying the diagnosis. Different clinical manifestations of connective tissue diseases dictate the need for an extended examination of patients to clarify the nature of the disease, to determine the role of the infectious agent, if it is detected: whether it is the cause of the existing symptoms or a trigger in the development of an autoimmune disease. The article presents 2 clinical observations of the "infectious" debut of connective tissue diseases. Two girls, 13 years old and 5 years old, were hospitalized at the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases with suspected acute infectious pathology. The dominant complaint was fever. In the first case cough and pain syndrome of various localization were also noted and in the second case exanthema was observed. After examination it was impossible to verify the etiological pathogen. Connective tissue diseases were suspected, namely, in the first clinical case systemic lupus erythematosus was suspected, in the second — juvenile dermatomyositis, which were confirmed by the detection of specific autoantibodies. Clinical cases demonstrate the difficulty of establishing connective tissue diseases diagnosis due to similarity these diseases clinical picture with the onset of infectious pathology. Taking into account the dependence of the course and outcomes of connective tissue diseases on the start of specific therapy, it is necessary to increase the alertness of infectious disease doctors and pediatricians for the timely detection of this cohort of patients.

Keywords: connective tissue diseases; infectious diseases; children.

Received: 07.04.2023 **Revised:** 15.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Группа заболеваний, проявляющихся поражением соединительной ткани, отличается своим разнообразием и в большинстве случаев протекает с поражением нескольких систем организма. Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) в дебюте могут проявляться неспецифическими симптомами, такими как лихорадка, слабость, кожные высыпания, боли в суставах и мышцах, увеличение лимфатических узлов, что затрудняет их дифференциальную диагностику, в особенности с инфекционной патологией [2]. Значительную долю в структуре клинических проявлений СЗСТ составляет поражение легких — 20–95 %, степень выраженности которых варьирует от бессимптомных форм до развития тяжелой интерстициальной пневмонии (15–25 % среди всех случаев интерстициальных заболеваний легких) с высоким риском летального исхода [4]. Примерно в 1/3 случаев отмечают желудочно-кишечные нарушения как первичные, где ведущим патогенетическим звеном является васкулит, так и вторичные, возникающие на фоне проводимой противовоспалительной терапии [3].

Нередко инфекционные возбудители становятся триггерами СЗСТ. Описана этиологическая роль вирусов Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, парвовируса B19V, нового коронавируса (SARS-CoV-2) в развитии системной красной волчанки [6, 8]; вируса гепатита С — при ревматоидном артрите и синдроме Шегрена [1]. Исследуется значение бета-герпесвируса человека 6 (ВГЧ-6) в возникновении тиреоидита Хашимото, пиогенного стрептококка группы А — при болезни Бехчета [5, 7]. Участие инфекционного патогена в развитии системного заболевания обусловлено молекулярной мимикрией возбудителей, поликлональной активацией В-клеток с последующей выработкой аутоантител, аутоиммунных комплексов, продукцией провоспалительных цитокинов [1].

В качестве примера «инфекционного» дебюта СЗСТ приводим 2 клинических наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Наблюдение № 1

Девочка, 13 лет, заболела остро 30.11 (1-й день болезни) с повышения температуры до 38,7 °С, слабости, периодически отмечались боли в животе, редкое покашливание. В течение двух последующих недель жалобы сохранялись, сопровождаясь ежедневными подъемами температуры тела до фебрильных цифр. Врачом-педиатром был диагностирован острый ринофарингит, назначен курс антибактериальной терапии амоксициллином с клавулановой кислотой, который девочка получала в течение 7 дней, однако вышеописанная симптоматика сохранялась. При амбулаторном обследовании, проведенном на 12-й день болезни, в гемограмме определялось снижение уровня гемоглобина (100 г/л), нормоцитоз с нейтрофилезом (75 %), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 70 мм/ч; С-реактивный белок (СРБ) до 27 мг/л; рентгенограмма органов грудной клетки — без патологии. На 13-е сутки заболевания в связи продолжающейся лихорадкой до 39,4 °С, жалобами на выраженную слабость, головную боль в лобно-теменной области, боль в глазах девочка была госпитализирована в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА) с диагнозом направления: «Острая респираторная инфекция с менингеальными явлениями». При уточнении анамнеза установлено, что в течение последних 3 мес. девочку беспокоили периодические боли в животе без четкой локализации, в лучезапястных и тазобедренных суставах, грудном отделе позвоночника, отмечалось периодическое покашливание. Из анамнеза жизни: в 2,5 мес. перенесла тромбоцитопеническую пурпуру, до 5 лет наблюдалась врачом гематологом, затем с учета снята. Далее росла и развивалась по возрасту, наличие хронических заболеваний, аллергических реакций отрицает. За два месяца до настоящего эпизода заболевания перенесла новую коронавирусную инфекцию.

При объективном осмотре общее состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски, на передней поверхности бедер бледная необильная пятнистая сыпь. Зев гиперемирован. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. При осмотре напряжение и болезненность мышц шеи. Менингеальные симптомы — ригидность затылочных мышц; Кернига, Брудзинского — отрицательные. Клинические признаки повышения внутричерепного давления (гиперестезия, головная боль) отсутствуют. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в околопупочной и правой подвздошной областях, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень, селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

В клиническом анализе крови: гипохромная микроцитарная анемия, воспалительных изменений нет (табл. 1). Отмечалось умеренное повышение СРБ, ферментов лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы МВ (табл. 2). В общем анализе мочи, копрограмме без патологических изменений.

Таблица 1 / Table 1

Динамика показателей клинического анализа крови пациентки 13 лет с системной красной волчанкой
Dynamics of hematological parameters of the patient, 13 years old, with systemic lupus erythematosus

Показатель / Indicator	Норма / Reference value	Дни болезни / Days of disease					
		13	21	24	30	34	42
Эритроциты, $\times10^{12}$/л / Red blood cells, $\times10^{12}$/l	3,5–4,7	4,31	4,44	4,72	4,06	3,89	4,3
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	110–145	100	104	109	97	92	100
Средний объем эритроцита, фл / Mean corpuscular volume, fl	77,0–92,0	71,5	73,9	72,5	70,9	72,2	74,4
Тромбоциты, $\times10^{9}$/л / Platelets, $\times10^{9}$/l	160–390	380	335	288	211	295	333
Лейкоциты, $\times10^{9}$/л / White blood cells, $\times10^{9}$/l	4,5–13,5	10,9	5,2	6,8	9,1	6,6	6,9
Нейтрофилы, п/я, % / Neutrophils, band, %	0–6	5	7	12	9	2	13
Нейтрофилы, с/я, % / Neutrophils, seg, %	35–70	67	70	76	81	72	54
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	24–54	25	21	11	10	22	25
Моноциты,% / Monocytes, %	2–12	3	2	1	0	3	4
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	2–15	12	33	10	31	17	4

Примечание. п/я — палочкоядерные, с/я — сегментоядерные.
Note. band — banded, seg — segmented.

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей биохимического анализа крови пациентки 13 лет с системной красной волчанкой
Dynamics of biochemical parameters (blood) of the patient, 13 years old, with systemic lupus erythematosus

Показатель / Indicator	Норма / Reference value	Дни болезни / Days of disease					
		13	21	24	30	34	42
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	0,0–5,0	29,0	12,1	17,6	42,3	16,6	5,0
Аланинаминотрансфераза, Ед/л / Alanine aminotransferase, u/l	0,0–40,0	12,0	–	17,0	12,0	–	–
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л / Aspartate aminotransferase, u/l	0,0–38,0	25,0	–	30,0	27,0	–	–
Лактатдегидрогеназа, Ед/л / Lactate-dehydrogenase, u/l	195,0–450,0	501	–	430	432	–	–
Креатинфосфокиназа, Ед/л / Creatine phosphokinase, u/l	0,0–123,0	–	–	–	93,0	–	–
Креатинфосфокиназа, фракция МВ, Ед/л / Creatine phosphokinase MB, u/l	0,0–25,0	35,0	–	14,0	11,0	–	–
Ревматоидный фактор, МЕ/мл / Rheumatoid factor, IU/ml	0,0–30,0	12,4	–	–	14,3	–	–
Антистрептолизин-О, МЕ/мл / Antistreptolysin-O, IU/ml	0,0–200,0	156,0	–	–	–	–	–
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	38,0–54,0	–	–	37,9	35,0	–	–
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	60,0–83,0	–	–	76,0	70,0	–	–
Прокальцитониновый тест, нг/мл / Procalcitonin test, ng/ml	<0,5	–	–	–	0,46	–	–
Ферритин, мкг/дл / Ferritin, μg/dl	2,2–18,0	–	–	22,0	–	–	–
Трансферрин, мг/дл / Transferrin, mg/dl	230,0–430,0	–	–	174,0	–	–	–
Железо сыворотки (Fe), мкмоль/л / Serum iron (Fe), μmol/l	8,8–27,0	–	–	3,6	–	–	–

Таблица 3 / Table 3

Результаты этиологического обследования пациентки 13 лет с системной красной волчанкой
The results of the etiological examination of the patient, 13 years old, with systemic lupus erythematosus

Возбудитель / Pathogen	Метод диагностики / Diagnostic test	Материал / Test material	Дни болезни / Days of disease	
			13–21	24–29
Респираторные вирусы (ОРВИ скрин) / Respiratory viruses (RVI screen)	ПЦР / PCR	Мазок из носоглотки / Nasopharyngeal swab	Отрицательно / Negative	–
Вирусы гриппа A, B / Influenza viruses A, B			Отрицательно / Negative	–
SARS-CoV-2			Отрицательно / Negative	–
Энтеровирусы / Enteroviruses	ПЦР / PCR	Кровь, кал / Blood, stool	Отрицательно / Negative	–
ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 / EBV, CMV, HHV-6	ПЦР / PCR	Кровь / Blood	Отрицательно / Negative	–
Yersinia pseudotuberculosis, *Y. enterocolitica* —	ИФА IgM / EIA IgM	Кровь / Blood	Сомнительно/ Doubtfully	Отрицательно / Negative
Yersinia pseudotuberculosis, *Y. enterocolitica* — серовары O3, O9 / serovare O3, O9	РНГА / IHA	Кровь / Blood	–	Отрицательно / Negative
Salmonella spp.			–	Отрицательно / Negative
Shigella sonnei, Shigella flexneri — серовары 1–6 / serovare 1–6			–	Отрицательно / Negative
Бактериальные патогены / Bacterial pathogens	Бактериологический посев / Bacterial culture test	Кровь, моча / Blood, urine	–	Стерильно/ Aseptically
Вирус клещевого энцефалита / Tick-borne encephalitis virus	ИФА IgM, IgG / EIA IgM, IgG	Кровь / Blood	–	Отрицательно / Negative
Borrelia burgdorferi			–	Отрицательно / Negative
Chlamydophila pneumoniae			–	Отрицательно / Negative
Mycoplasma pneumoniae			–	Отрицательно / Negative
SARS-CoV-2	ИФА IgG / EIA IgG	Кровь / Blood	–	>500 BAU/ml

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; ОРВИ скрин — мультиплексная панель на парагрипп, РС-вирус, риновирус, метапневмовирус, сезонные коронавирусы, аденовирус, бокавирус; ВЭБ — вирус Эпштейна – Барр; ЦМВ — цитомегаловирус; ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6; ИФА — иммуноферментный анализ; IgM — иммуноглобулин класса M; IgG — иммуноглобулин класса G; РНГА — реакция непрямой гемагглютинации.
Note. PCR — polymerase chain reaction; RVI screen — multiplex panel for parainfluenza, RS-virus, rhinovirus, metapneumovirus, seasonal coronaviruses, adenovirus, bocavirus; EBV — Epstein–Barr virus; CMV — Cytomegalovirus; HHV-6 — Human herpes virus 6; EIA — enzyme immunoassay; IgM — Immunoglobulin M; IgG — Immunoglobulin G; IHA — indirect hemagglutination test.

Проведен широкий спектр этиологического обследования (табл. 3), по результатам которого инфекционный агент выявлен не был.

Выполнены: рентгенограмма придаточных пазух носа — без патологии, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — умеренная гепатомегалия, реактивное состояние печени; электрокардиография (ЭКГ) — синусовая аритмия. Ребенок был осмотрен врачом-неврологом: данных о нейроинфекции не получено, диагностирован миофасциальный синдром.

На фоне проводимой симптоматической терапии в течение 7 дней отмечалась положительная динамика: перестала лихорадить, сыпь угасла, головная боль купирована, девочка стала гораздо активнее. После кратковременного улучшения в течение последующих 10 дней госпитализации вновь стали регистрироваться периодические подъемы температуры до фебрильных цифр, возобновились жалобы на головную боль, боли в спине, животе в околопупочной области, правом лучезапястном, тазобедренных суставах, грудном отделе позвоночника.



Рис. 1. Пациентка 13 лет. Симптом бабочки (характерный для системной красной волчанки)
Fig. 1. Patient, 13 years old. Butterfly symptom (characteristic of systemic lupus erythematosus)

В связи с появлением второй волны лихорадки, проводились инфузионная, антибактериальная терапии: цефтриаксон в течение 3 сут — без эффекта, смена на азитромицин на 3 сут — без эффекта. С учетом артралгий назначены нестероидные противовоспалительные средства — ибупрофен по 200 мг 3 раза в день перорально. Несмотря на проводимую терапию, продолжала лихорадить; на 24-й день болезни в клиническом анализе крови появились относительный нейтрофилез, токсическая зернистость нейтрофилов. В сыворотке крови установлено снижение показателей, свидетельствующих о дефиците железа, сохранялось повышение СРБ до 3 норм при нормальных показателях прокальцитонинового теста (0,46 нг/мл).

Продолженный диагностический поиск не выявил этиологически значимого патогена. Обнаруженные IgG к поверхностному гликопротеину S SARS-CoV-2 свидетельствовали о субклинически перенесенной новой коронавирусной инфекции. При проведении УЗИ головного мозга, рентгенографии тазобедренных суставов патологических изменений не зафиксировано. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости не выявила признаков очаговых и инфильтративных изменений в легочной паренхиме; обнаружены единичный лимфатический узел в правой подмышечной области диаметром 10 мм, незначительная спленомегалия. По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) отмечено реактивное расхождение листков перикарда на верхушке до 5–8 мм, иных отклонений от нормы не выявлено. Осмотрена хирургом, повторно консультирована неврологом: без патологии.

На 30-й день заболевания после 6 сут апирексии зафиксирован новый подъем температуры тела до 39,4 °С, а также появление на переносице и щеках участков гиперемии и легкой пастозности, сопровождающихся зудом. На следующий день отмечалось нарастание гиперемии на лице по типу «крыльев бабочки» (рис. 1), появление неяркой пятнисто-папулезной сыпи на конечностях (больше по задней поверхности рук), без кожного зуда.

В гемограмме отмечалось снижение гемоглобина, относительный нейтрофилез, ускорение СОЭ. СРБ с нарастанием до 49 мг/л. Уровень циркулирующих иммунных комплексов, компоненты системы комплемента С3 и С4 — в пределах нормальных показателей. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) были выявлены IgG к парвовирусу В19 при отсутствии IgM.

В течение последующих 5 сут высыпания стали бледнее, на переносице приобрели цианотичный оттенок, сохранялись субфебрильная температура, слабость, боли в лучезапястных суставах. По Эхо-КГ выявлено нарастание расхождения листков перикарда до 8–12 мм. ЭКГ — без патологии. После консультации врача-кардиолога диагностирован экссудативный перикардит в структуре полисерозита при СЗСТ с небольшим количеством жидкости в перикарде (до 10 мл) без признаков нарушения кровообращения.

В связи с подозрением на дебют СЗСТ, после консультации врача-кардиоревматолога был проведен лабораторный скрининг аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки (СКВ), дерматомиозита.

Получены результаты иммунологического обследования: антинуклеарный фактор (АНФ) на клеточной линии HEp-2 повышен до 1 : 20480 с цитоплазматическим, гранулярным типом свечения (в норме титр менее 1 : 160), обнаружены антитела к бета2-гликопротеину I, антиэритроцитарные антитела к IgG и/или C3d-компоненту комплемента, антитела к рибосомам (Ribo P). Другие антинуклеарные антитела, а также антитела к экстрагируемому нуклеарному антигену, IgM, IgG к кардиолипину не обнаружены. С подозрением на дебют системной красной волчанки девочка была переведена в профильный стационар, где диагноз был подтвержден. На фоне терапии глюкокортикостериодами и имунносупрессивными препаратами отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика.

Наблюдение № 2

Девочка, 5 лет, заболела 28.06 (1-й день болезни), когда появилась везикулярная сыпь на коже в области локтевых суставов, с дальнейшим рас-



Рис. 2. Морфология и локализация сыпи на коже конечностей при ювенильном дерматомиозите 5-летней пациентки
Fig. 2. Morphology and localization of rash on the skin of extremities in juvenile dermatomyositis of the patient, 5 years old

пространением элементов на нижние конечности, лицо. С 9-го по 14-й дни болезни регистрировались ежедневное повышение температуры до 39,2 °С (4 подъема в сутки), афты в ротовой полости, снижение аппетита, периодические боли в коленях, животе. Амбулаторно осмотрена педиатром, в течение 2 дней получала амоксициллин с клавулановой кислотой. В связи с сохранением жалоб на 15-й день болезни госпитализирована в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА. Ранний анамнез без особенностей; семейный: у матери и бабушки аутоиммунный тиреоидит. Эпидемиологический анамнез не отягощен.

При поступлении состояние расценивалось как средней тяжести, предъявлялись жалобы на повышение температуры, сыпь. При объективном обследовании на момент поступления: на фоне обычной окраски кожных покровов в области разгибательной поверхности локтевых суставов выявлялись обильные папулезные элементы, корочки; на лице, ушах, кистях рук, ладонях, тыльной поверхности стопы единичные папулы, на спине неяркая мелкопятнистая сыпь без слияния и кожного зуда. Визуально суставы конечностей были интактны. Зев ярко гиперемирован, афты на слизистой оболочке языка, нижней губы, правой щеки. Миндалины не увеличены, налета нет. Периферические лимфоузлы шейной группы единичные, мелкие, безболезненные, эластичные. По остальным органам и системам без особенностей. Результаты лабораторного и инструментального обследования представлены в табл. 4. В клиническом анализе крови отмечалось увеличение СОЭ до 25 мм/ч. Остальные показатели общеклинических исследований были в пределах нормы. При этиологическом обследовании методом ПЦР получены отрицательные результаты. Проведены инфузионная, противовирусная (свечи ректальные с интерфероном альфа-2b), симптоматическая терапия. На 3-и сутки госпитализации отмечалась положительная динамика с нормализацией температуры и без появления новых элементов сыпи. Девочка выписана с улучшением.

Спустя 2 дня после выписки (21-й день болезни) вновь отмечалась ежедневная лихорадка до 38,2 °С, преимущественно в вечернее время, появились болезненные кожные высыпания на коленях (папулы с последующим формированием мокнутия и корочек). К 23-му дню болезни обнаружены новые афты в ротовой полости. Амбулаторно осмотрена педиатром, заподозрен герпетический стоматит, в связи с чем начат прием перорально ацикловира, суспензии цефиксима — без эффекта. На 28-й день болезни при повторной госпитализации во время осмотра отмечались на разгибательной поверхности локтевых, коленных суставов возвышающиеся шелушащиеся единичные папулы, сливающиеся в бляшки (на коленях покрыты фукорцином), на тыльной поверхности кистей и стоп в проекции фаланг суставов — мелкие папулы без кожного зуда (рис. 2). Крупные и мелкие суставы конечностей симметричны, кожа над ними нормальной окраски и температуры. При активных движениях отмечалась болезненность в области пальцев правой руки. Активные и пассивные движения в других суставах безболезненны. В зеве легкая гиперемия, единичные афты на слизистой оболочке нижней губы. По остальным органам и системам без отрицательной динамики. За время госпитализации регистрировали ежедневную лихорадку, чаще в вечернее, ночное время, боли в конечностях, животе, новые афтозные элементы на слизистой оболочке нижней губы, языке, появление мелкопятнистой сыпи на лице (преимущественно на щеках, верхних веках, ушной раковине).

Таблица 4 / Table 4

Результаты обследования пациентки 5 лет с ювенильным дерматомиозитом во время госпитализаций в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней

The results of the examination of the patient, 5 years old, with juvenile dermatomyositis, during hospitalizations in the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases

Показатель / Indicators	1-я госпитализация (15–18-й дни болезни) / The first of hospitalization (15–18 days of disease)	2-я госпитализация (28–44-й дни болезни) / The second of hospitalization (28–44 days of disease)
Клинический анализ крови / Clinical blood analysis	RBC4,42; HGB119; PLT 252; WBC7,3; NEU: п/я 3, с/я 63; LYM 32; MON1; СОЭ 25	RBC4,62; HGB127; PLT 221; WBC4,6; NEU: п/я 1, с/я 79; LYM 14; MON6; СОЭ 26
Биохимический анализ крови / Biochemical blood analysis	АЛТ 24; СРБ 1,5 / ALT 24; CRP 1.5	АЛТ 41; АСТ 86; ЛДГ 1088; СРБ 2,6; РФ 11,7; КФК 112; КФК МВ 31; общий белок 69 / ALT 41; AST 86; LDG 1088; RF 11.7; CPK 112; CPK MB31;
Иммунограмма / Immunogram	–	IgA 0, IgM 0,9, IgG 12,4
Общий анализ мочи / Common urine analysis	Без воспалительных изменений / No signs of inflammation	Без воспалительных изменений / No signs of inflammation
Копрограмма / Coprogram	Без воспалительных изменений / No signs of inflammation	Без воспалительных изменений / No signs of inflammation
ПЦР крови на РНК энтеровирусов / PCR blood: RNA Enterovirusis	Отрицательно / Negative	Отрицательно / Negative
ПЦР отделяемого из носоглотки на респираторные вирусы / PCR nasopharyngeal swabs: RNA/DNA respiratory viruses	Отрицательно / Negative	–
ИФА крови: IgM к вирусу простого герпеса 1-го, 2-го типов, парвовирусу B19, IgM, IgG *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* / EIA blood: IgM Herpes simplex viruses 1, 2 types, Parvovirus B19, IgM, IgG *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*	–	Отрицательно / Negative
Электрокардиограмма / Electrocardiography	Без патологии / Without pathology	Без патологии / Without pathology
Эхокардиография / Echo-cardiography	–	Без патологии / Without pathology
Электронейромиография / Electroneuromyography	–	Без патологии / Without pathology
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости / Ultrasonography of the abdominal organs	–	Реактивные изменения печени / Reactive hepatitis features

Примечание. RBC — эритроциты, $\times 10^{12}$/л; HGB — гемоглобин, г/л; PLT — тромбоциты, $\times 10^{9}$/л; WBC — лейкоциты, $\times 10^{9}$/л; NEU — нейтрофилы: п/я — палочкоядерные, %, с/я — сегментоядерные, %; LYM — лимфоциты, %; MON — моноциты, %; СОЭ — скорость оседания эритроцитов, мм/ч; АЛТ — аланинаминотрансфераза, Ед/л; АСТ — аспартатаминотрансфераза, Ед/л; ЛДГ — лактатдегидрогеназа, Ед/л; СРБ — С-реактивный белок, мг/л; РФ — ревматоидный фактор; КФК — креатинфосфокиназа, Ед/л; КФК МВ — креатинфосфокиназа МВ, Ед/л; общий белок, г/л; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РНК — рибонуклеиновая кислота; ИФА — иммуноферментный анализ; IgA — иммуноглобулин класса А, г/л; IgM — иммуноглобулин класса М, г/л; IgG — иммуноглобулин класса G, г/л

Note. RBC — red blood cells, $\times 10^{12}$/l; HGB — hemoglobin, g/l; PLT — platelets, $\times 10^{9}$/l; WBC — white blood cells, $\times 10^{9}$/l; NEU — neutrophils; LYM — lymphocytes, %; MON — monocytes, %; ALT — Alanine aminotransferase, u/l; CRP — C-reactive protein, mg/l; LDG — Lactate-dehydrogenase, u/l; RF — Rheumatoid factor, IU/ml; CPK — Creatine phosphokinase, u/l; CPK MB — Creatine phosphokinase MB, u/l; total protein, g/l; PCR — polymerase chain reaction; RNA — Ribonucleic acid; DNA — Desoxynucleic acid; EIA — enzyme immunoassay; IgA — Immunoglobulin A; IgM — Immunoglobulin M; IgG — Immunoglobulin G.

Результаты обследования во время второй госпитализации представлены в табл. 4. При поступлении в клиническом анализе крови сохранялась ускоренная СОЭ. В биохимическом анализе крови зафиксированы увеличенные значения ЛДГ, АСТ и КФК-МВ. В протеинограмме отмечалось повышение фракции альфа-глобулинов (13,5 г/л) и снижение бета-фракции (5,7 г/л); гамма-глобулины (11,9 г/л) и альбумин (37,8 г/л) в пределах нормы. Коагулограмма без патологии. В иммунограмме выявлено снижение IgA на фоне повышения IgG. Верифицировать этиологию заболевания серологическими методами не удалось. На УЗИ органов брюшной полости визуализировались реактивные изменения печени.

На основании клинико-анамнестических (длительная лихорадка, без эффекта на проводимую противовирусную, антибактериальную терапию, миалгический синдром, рецидивирующие афтозные элементы на слизистой ротоглотки, высыпания в проекции межфаланговых, локтевых и коленных суставов, лице), параклинических данных (повышение уровней СОЭ, ЛДГ, АСТ, КФК-МВ) заподозрен дебют системного заболевания соединительной ткани — ювенильный дерматомиозит. Ребенок был проконсультирован врачом-кардиоревматологом, рекомендовано обследование на аутоиммунную панель: АНФ на клеточной линии HEp-2 повышен до 1 : 640, описан ядерный гранулярный тип свечения. Антитела к двуспиральной ДНК класса IgG и цитоплазме нейтрофилов не обнаружены. В связи с вероятным течением аутоиммунного заболевания, девочка переведена в профильный стационар, где диагноз ювенильного дерматомиозита был подтвержден. Проведен курс терапии системными глюкокортикостероидами (преднизолон) и цитостатиками (метотрексат) с положительной клинико-лабораторной динамикой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют сложности, с которыми может встречаться клиницист при проведении дифференциального диагноза между инфекционной и неинфекционной природой имеющихся клинико-лабораторных проявлений. Принимая во внимание зависимость течения и исходов СЗСТ от своевременности специфической терапии, необходимо повышать настороженность врачей-инфекционистов и педиатров к данной проблеме.

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 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 study was not supported by any external sources of funding.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабанова Р.М. Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь? // Современная ревматология. 2020. Т. 14, № 4. С. 98–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-98-102
2. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний // Клиническая фармакология и терапия. 2022. Т. 31, № 2. С. 5–13. DOI: 10.32756/0869-5490-2022-2-5-13
3. Сукало А.В., Строгая Н.В. Поражения желудочно-кишечного тракта при системных заболеваниях соединительной ткани (ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка) в детском возрасте // Педиатрия. Восточная Европа. 2022. Т. 10, № 2. С. 256–267. DOI: 10.34883/PI.2022.10.2.008
4. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани // Пульмонология. 2019. Т. 29, № 5. С. 604–611. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611
5. Belizna C.C., Hamidou M.A., Levesque H., et al. Infection and vasculitis // Rheumatology (Oxford). 2009. Vol. 48, No. 5. P. 475–482. DOI: 10.1093/rheumatology/kep026
6. Bonometti R., Sacchi M.C., Stobbione P., et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020. Vol. 24, No. 18. P. 9695–9697. DOI: 10.26355/eurrev_202009_23060

7. Eliassen E., Hemond C.C., Santoro J.D. HHV-6-associated neurological disease in children: Epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations // Pediatr Neurol. 2020. Vol. 105. P. 10–20. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004
8. Gracia-Ramos A.E., Saavedra-Salinas M.Á. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review // Rheumatol Int. 2021. Vol. 41. P. 799–809. DOI: 10.1007/s00296-021-04794-7

REFERENCES

1. Balabanova RM. Rheumatic diseases and viral infection: is there an association? *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):98–102. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-98-102
2. Moiseev SV, Rameev VV. Differential diagnosis of autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;31(2):5–13. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2022-2-5-13
3. Sukalo AV, Strohaya NV. Gastrointestinal tract damage in systemic connective tissue diseases (juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus) in childhood. *Paediatrics Eastern Europe*. 2022;10(2):256–267. (In Russ.) DOI: 10.34883/PI.2022.10.2.008
4. Trofimenko IN, Chernyak BA. Lung lesions in connective tissue diseases. *Pulmonologiya*. 2019;29(5):604–611. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611
5. Belizna CC, Hamidou MA, Levesque H, et al. Infection and vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(5): 475–482. DOI: 10.1093/rheumatology/kep026
6. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(18):9695–9697. DOI: 10.26355/eurrev_202009_23060
7. Eliassen E, Hemond CC, Santoro JD. HHV-6-associated neurological disease in children: Epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations. *Pediatr Neurol*. 2020;105:10–20. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.10.004
8. Gracia-Ramos AE, Saavedra-Salinas MÁ. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatol Int*. 2021;41: 799–809. DOI: 10.1007/s00296-021-04794-7

◆ Информация об авторах

**Наталья Сергеевна Тян* — младший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел капельных инфекций, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия; ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9799-5280;
e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Елизавета Денисовна Орлова — младший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел капельных инфекций. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3971-0117;
e-mail: 3x3.9@mail.ru

Ирина Владимировна Бабаченко — д-р мед. наук, профессор, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующая, научно-исследовательский отдел капельных инфекций, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1159-0515;
e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Елена Витальевна Шарипова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел капельных инфекций. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3945-5697;
e-mail: lenowna2000@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Natalia S. Tian* — Junior researcher, Department of Droplet Infections, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, FMBA, Saint Petersburg, Russia; Assistant Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9799-5280;
e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Elizaveta D. Orlova — Junior Researcher, Department of Droplet Infections. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, FMBA, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3971-0117;
e-mail: 3x3.9@mail.ru

Irina V. Babachenko — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Head, Department of Droplet Infections, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, FMBA, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1159-0515;
e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Elena V. Sharipova — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Droplet Infections. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, FMBA, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3945-5697;
e-mail: lenowna2000@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED143139-146
Научная статья

ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МАЙЕРА – РОКИТАНСКОГО – КЮСТНЕРА – ХАУЗЕРА

С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова, П.А. Чижков, А.А. Зуйкова, А.С. Кургузова, Е.Ю. Есина, И.С. Добрынина, Д.А. Мартыненко, К.Д. Самков

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Для цитирования: Лагутина С.Н., Скуратова О.С., Чижков П.А., Зуйкова А.А., Кургузова А.С., Есина Е.Ю., Добрынина И.С., Мартыненко Д.А., Самков К.Д. Особенности кишечной микробиоты при хроническом пиелонефрите у пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 3. – С. 139–146. DOI: https://doi.org/10.17816/PED143139-146

АННОТАЦИЯ

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера — это врожденная аномалия развития женской репродуктивной системы, сущность которой составляет нарушение внутриутробного развития мюллеровых протоков, обусловливающее полную аплазию влагалища и матки. Отклонение представляет собой тотальное или же частичное отсутствие матки, двух верхних третей влагалища, чаще всего в сочетании с различными аномалиями органов и систем, таких как выделительная, сердечно-сосудистая. В настоящее время причины возникновения данной патологии до конца не изучены. По данным Всемирной организации здравоохранения, процентное соотношение наследственных факторов нарушения внутриутробного развития составляет примерно от 10 до 25 %. Известно, что пациентки с данной патологией часто страдают заболеваниями мочевыделительной системы (пиелонефрит). Хронические пиелонефриты являются распространенной патологией в любой возрастной категории вследствие избыточного роста бактериальной флоры. Основным возбудителем, чаще всего, становятся представители кишечной микробиоты (*Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*). Определение родовидового состава кишечной микробиоты может служить одним из диагностических признаков, способствующих своевременной коррекции основной терапии. Представленный клинический случай демонстрирует изменение биоразнообразия кишечной микробиоты у пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера, что влечет за собой своевременную коррекцию схем лекарственной терапии в отношении хронического пиелонефрита и достижению ремиссии. Таким образом, изучение изменения состава микрофлоры кишечника может стать новым критерием в диагностике и лечении данного заболевания на ранних этапах.

Ключевые слова: микробиота кишечника; синдром Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера; 16S рРНК-секвенирование; родовидовое биоразнообразие.

Поступила: 11.04.2023 **Одобрена:** 17.05.2023 **Принята к печати:** 30.06.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED143139-146
Research Article

FEATURES OF INTESTINAL MICROBIOTA IN CHRONIC PYELONEPHRITIS IN A PATIENT WITH MAYER–ROKITANSKY–KUSTNER–HAUSER SYNDROME

Svetlana N. Lagutina, Olga S. Skuratova, Pavel A. Chizhkov,
Anna A. Zuikova, Anastasia S. Kurguzova, Elena Yu. Esina,
Irina S. Dobrynina, Daria A. Martynenko, Kirill D. Samkov

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

For citation: Lagutina SN, Skuratova OS, Chizhkov PA, Zuikova AA, Kurguzova AS, Esina EYu, Dobrynina IS, Martynenko AS, Samkov KD. Features of intestinal microbiota in chronic pyelonephritis in a patient with Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(3):139–146. DOI: https://doi.org/10.17816/PED143139-146

ABSTRACT

Mayer–Rokitansky–Küstner–Hauser syndrome is a congenital anomaly in the development of the female reproductive system, the essence of which is a violation of the intrauterine development of the Müllerian ducts, causing complete aplasia of the vagina and uterus. Deviation is a total or partial absence uterus, two upper thirds of the vagina, most often in combination with various anomalies of organs and systems, such as excretory, cardiovascular. Currently, the causes of this pathology are not fully understood studied. According to the World Health Organization, the percentage of hereditary factors intrauterine development disorders is approximately 10 to 25%. It is known that patients with this pathology often suffer from diseases of the urinary system (pyelonephritis). Chronic pyelonephritis is a common pathology in any age group due to excessive growth of the bacterial flora. The main causative agent, most often, are representatives of the intestinal microbiota (*Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*). Determination of the genus and species composition of the intestinal microbiota can serve as one of the diagnostic signs that contribute to the timely correction of the main therapy. Presented clinical case demonstrates a change in the biodiversity of the intestinal microbiota in a patient with Mayer–Rokitansky–Küstner–Hauser syndrome, which entails timely correction of drug therapy regimens in relation to chronic pyelonephritis and achieving remission. Thus, the study of changes in the composition of the intestinal microflora can become a new criterion in the diagnosis and treatment of this disease at an early stage.

Keywords: intestinal microbiota; Mayer–Rokitansky–Küstner–Hauser syndrome; 16S rRNA sequencing; generic biodiversity.

Received: 11.04.2023 **Revised:** 17.05.2023 **Accepted:** 30.06.2023

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера (МРКХ) — редкая генетическая патология детского населения, характеризующаяся тотальной аплазией матки с наличием двух рудиментных рогов, объединенных между собой перитонеальной складкой, недоразвитием маточных труб и влагалища, но при этом с нормальным функционированием яичников. Данное заболевание развивается у женщин с нормальным кариотипом (46,XX) вследствие аномалии развития протоков Мюллера, наследуется по аутосомно-доминантному типу. В структуре общей заболеваемости данный синдром встречается в 4 % случаев. Чаще всего у таких пациентов поражается только задняя часть мюллерова протока и не встречается сопутствующих пороков в развитии других органов. Однако в связи с развитием дистрофических изменений в эстрогензависимых структурах (уретра, мочевой пузырь) повышается риск развития урогенитальных расстройств. Помимо этого, вследствие постоянного воздействия агрессивной кишечной флоры (в том числе патогенных штаммов *Escherichia coli*) увеличивается частота возникновения хронического цистита и пиелонефрита. Данная патология заболевания мочевыделительной системы встречаются в 20 % случаев [1].

В настоящее время для постановки диагноза пиелонефрита используются следующие методы исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), посев мочи на условно-патогенную флору, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек [8, 13]. Поскольку у пациентов с синдромом МРКХ в посеве мочи в большинстве случаев обнаруживается кишечная флора (*E. coli*), которая является основным триггером развития пиелонефрита, требуется исследование кала на микропейзаж. Такой метод исследования недостаточно точный, так как не способен выявлять необходимый спектр условно-патогенных штаммов, в том числе *E. coli*, *Klebsiella* и других микроорганизмов, поэтому актуальным остается вопрос поиска новых ранних диагностических критериев [6]. Использование метода 16S РНК генетического секвенирования кишечной микробиоты способно более информативно отражать родовидовое биоразнообразие кишечной микробиоты, что влечет за собой своевременное назначение лекарственной терапии. Данный метод является неинвазивным, более чувствительным, специфичным в отношении кишечных штаммов и необходим для использования в диагностике данных патологических состояний.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 15 лет, в 2021 г. обратилась к врачу общей практики (семейному врачу) с жалобами на тянущие боли в области поясницы, преимущественно справа, повышение температуры до 38,3 °С, учащенное мочеиспускание (до 12 раз в сутки), немотивированную слабость, снижение работоспособности. Ухудшение состояния связывает с перенесенным накануне стрессом.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 7 лет, когда впервые стали беспокоить боли в области поясницы. Были проведены лабораторно-инструментальные методы исследования: ОАМ — лейкоцитурия (64 клет./мкл), протеинурия (3,2 г/л), бактериурия (10^9 КОЕ/мл); ОАК — лейкоцитоз ($12{,}1 \cdot 10^9$/л); увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) — 38 мм/ч; биохимический анализ крови: С-реактивный белок (СРБ) — 23 мг/л; посев мочи на микрофлору — выявлен рост условно-патогенной микробной флоры (*E. coli, Enterococcus*); УЗИ: признаки диффузных изменений, расширение чашечно-лоханочной системы справа. В результате был установлен диагноз: «Острый необструктивный правосторонний пиелонефрит». Назначена антибактериальная, симптоматическая терапия с положительным эффектом. Спустя 2 мес. вышеуказанные жалобы повторились и беспокоили пациентку с периодичностью в 3–5 мес., что позволило установить диагноз: «Хронический правосторонний необструктивный пиелонефрит, стадия обострения». Назначенная терапия не имела продолжительного эффекта.

Анамнез жизни: родилась от первой беременности, роды проходили без особенностей, росла и развивалась соответственно полу и возрасту. В возрасте 15 лет обратилась к детскому гинекологу с жалобами на отсутствие менструаций. В результате УЗИ органов малого таза, гинекологического осмотра, лабораторного исследования гормонального спектра (тиреотропный гормон, пролактин, Т3, Т4, тестостерон, эстрадиол, кортизол, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон) было выявлено отсутствие матки и фаллопиевых труб, с сохранением функции яичников, что позволяло подтвердить синдром МРКХ. Был проведен ряд операционных мероприятий по пластике неовлагалища. Пациентка наблюдается у педиатра, детского гинеколога и эндокринолога. Инфекционные, онкологические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

В связи с обострением хронического пиелонефрита назначена антибактериальная (амоксициллин) и симптоматическая терапия, по результатам которых отмечался положительный кратковременный

Таблица 1 / Table 1

Результаты лабораторных методов исследования пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера за период 2018–2021 гг.

The results of laboratory research methods of a patient with Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome for the period 2018–2021

Показатель / Index	Период исследования / Research period				Референтные значения / Reference values
	2018	2019	2020	2021	
Общий анализ крови (биохимический / General Blood Analysis (biochemical)					
Лейкоциты, $\times10^9$/л / Leukocytes, $\times10^9$/l	14,3	11,8	11,1	13,2	4,3–9,5
Эритроциты, $\times10^{12}$/л / Erythrocytes, $\times10^{12}$/l	3,7	3,9	3,7	4,1	3,6–5,1
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	26	34	18	26	4–15
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	32	9	16	21	0–5
Креатинин, мкм/л / Creatinine, μm/l	90	78	76	88	50–77
Общий анализ мочи / General Urine Analysis					
Лейкоциты, клет./мкл / Leukocytes, cells/μl	56	47	19	78	0–5
Эритроциты, клет./мкл / Erythrocytes, cells/μl	4	1	0	4	0–3
Белок, г/л / Protein, g/l	3,1	0,8	2,6	2,1	0–0,033
Бактерии, КОЕ/мл / Bacteria, CFU/ml	10^9	10^7	10^3	10^8	Нет / No

эффект. Эпизоды обострения стали беспокоить пациентку ежемесячно. Назначение антибактериальных средств — без положительного эффекта. Был назначен анализ на антибиотикорезистентность (2021) микроорганизмов *E. coli, Enterococcus* диско-диффузным методом к основным группам средств — выявлена антибиотикорезистентность к препаратам пенициллинового ряда (амоксициллину, оксациллину, ампициллину), цефалоспоринам III (цефтриаксону), IV поколений (цефепиму), фторхинолонам (левофлоксацину). Проведен ряд лабораторных исследований, результаты которых в динамике представлены в табл. 1.

По результатам УЗИ почек (2021): признаки хронического пиелонефрита справа, нефроптоз правой почки.

Бактериологическое исследование кала (2021): выявлен рост *E. coli / Shigella, Enterococcus, Clostridium* (>10^6 КОЕ), снижение численности *Bacteroides*.

В связи с выраженной антибиотикорезистентностью (*E. coli, Enterococcus*) к основным группам препаратов, обладающих активностью в отношении грамотрицательных бактерий, а также отсутствием дифференцирования по видовому составу данных групп микроорганизмов, наличию ежемесячных обострений основного заболевания, пациентке было рекомендовано проведение 16S рРНК генетическое секвенирование кишечной микробиоты с целью выявления других представителей условно-патогенной флоры (*Klebsiella, Fusobacterium, Streptococcus, Clostridium sensu stricto*) и подбора антибактериальной терапии. Данны метод исследования не имеет широкого применения в диагностике заболеваний мочевыделительной системы, используется в настоящее время в рамках научных исследований, которые позволят усовершенствовать тактику лечения пациентов с хроническими заболеваниями. Результаты, полученные при секвенировании, приведены в табл. 2.

Выявлено увеличение условно-патогенных бактерий (более 20 % всего состава кишечной микробиоты). Отмечалось также значимое уменьшение представителей нормальной микрофлоры, что свидетельствует об избыточном бактериальном росте. Обнаружение *Klebsiella* в желудочно-кишечном тракте, в общем случае, не требует лечения. Она является нормальным представителем микробиоты кишечника, когда определяется в переделах нормы (0–0,02 %), но при увеличении значения у детей могут возникнуть клинические проявления заболевания. При нарушении функционирования органов желудочно-кишечного тракта или в результате внешних воздействий, а также антибиотикотерапии, побочное действие которых состоит в подавлении основных представителей микробиоты, возможно значительное увеличение количества *Klebsiella* в организме и развитие инфекции. В образцах стула было обнаружены 5 основных видов: *aerogenes* (ранее *Enterobacter aerogenes*), *pneumoniae, oxytoca,*

Таблица 2 / Table 2

Показатели биоразнообразия кишечной микробиоты пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера при первичном секвенировании

Biodiversity indices of the intestinal microbiota of a patient with Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome during primary sequencing

Показатель / Index	Полученный результат / Result	Референтные значения / Reference values
Условно-патогенные бактерии, % / Conditionally pathogenic bacteria, %		
Klebsiella	15,4	0–0,02
Streptococcus	4,5	0–0,02
Escherichia coli	6,8	0–0,1
Fusobacterium	0,7	0
Clostridium sensu stricto	1,4	0–0,02
Представители нормальной микрофлоры кишечника, % / Representatives of the normal intestinal microflora, %		
Bifidobacterium	0	0–1,0
Lactobacillus	0	0–0,1
Faecalibacterium	1,3	5,0–9,0
Roseburia	0,3	1,5–3,5
Akkermansia	0	1,0–3,0
Dialister	7,3	0–1,0
Desulfovibrio	1,5	0–0,2

quasivariicola, variicola. Некоторые виды также могут вызывать урогенитальные инфекции, в том числе у новорожденных [5]. *Klebsiella* обладает резистентностью к большинству существующих антибактериальных препаратов (карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам) [2, 11, 12]. Лечение антибиотиками не только не целесообразно, но и может способствовать росту условно-патогенной и патогенной флоры за счет уменьшения количества представителей нормофлоры, снижению защитного слизистого барьера и увеличению проницаемости слизистой оболочки, ухудшению основного состояния. Увеличение рода бактерий *Dialister* может быть ассоциировано с инфекциями мочевыделительной системы. Было установлено, что бактерия встречается в кишечных микробиомных сообществах, при обнаружении в кишечнике в повышенных значениях может ассоциироваться с развитием пиелонефрита. Более того, повышение уровня этой бактерии связано со значительным увеличением уровня интерлейкина 6, что способно определить тяжесть патологического процесса [4, 9]. Сульфатредуцирующие бактерии (*Desulfovibrio*) представляют собой семейство анаэробных микроорганизмов с использованием сульфата в качестве терминального акцептора электронов для их дыхания и генерирования больших количеств сероводорода, который является цитотоксическим соединением. Это соединение может действовать через ингибирование окисления бутирата, основного источника энергии для колоноцитов. Нарушение функций кишечного эпителия может привести к гибели клеток и хроническому воспалению, за счет большей проницаемости для патогенных бактерий (*E. coli, Klebsiella, Dialister* и др.) в других органах (мочевой пузырь, почки) с последующим развитием цистита, пиелонефрита [3, 7, 10].

После проведения секвенирования пациентке была скорректирована схема лечения: назначен рифампицин в дозе 10 мг 1 раз в сутки 3 раза в неделю; бактериофаг (пиобактериофаг поливалентный) в дозе 20 мл 3 раза в сутки в течение 7 дней; Сахаромицеты буларди (содержащий лиофилизированные дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardi*, обладающие прямым антимикробным действием в отношении *Klebsiella* и других условно-патогенных/патогенных штаммов [14]) в дозе 250 мг 1 раз в сутки 14 дней.

После коррекции терапии, через 21 день пациентке был рекомендован подбор аутопробиотиков (пробиотиков, созданных на основе культур выделенных бактерий, которые являются основными и незаменимыми для пациента с учетом анализа родовидового биоразнообразия) и повторное проведение секвенирования (результаты приведены в табл. 3).

Для контроля была проведена лабораторно-инструментальная диагностика: ОАК — лейкоциты $9{,}7 \cdot 10^9$/л, СОЭ 15 мм/ч, СРБ 8 мг/л, креатинин 76 мкм/л, ОАМ бактерии 10^3 КОЕ/мл, белок 0,1 г/л, эритроциты — нет, лейкоциты 17 клет./мкл.

Таблица 3 / Table 3

Показатели биоразнообразия кишечной микробиоты пациентки с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстнера – Хаузера при повторном секвенировании

Biodiversity indices of the intestinal microbiota of a patient with Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome in repeated sequencing

Показатель / Index	Полученный результат / Result	Референтные значения / Reference values
Условно-патогенные бактерии, % / Conditionally pathogenic bacteria, %		
Klebsiella	1,2	0–0,02
Streptococcus	0,7	0–0,02
Escherichia coli	3,1	0–0,1
Fusobacterium	0,02	0
Clostridium sensu stricto	1,1	0–0,02
Представители нормальной микрофлоры кишечника, % / Representatives of the normal intestinal microflora, %		
Bifidobacterium%	0,02	0–1,0
Lactobacillus	0	0–0,1
Faecalibacterium	4,7	5,0–9,0
Roseburia	1,3	1,5–3,5
Akkermansia	0,6	1,0–3,0
Dialister	1,3	0–1,0
Desulfovibrio	0,1	0–0,2

УЗИ почек: признаки стихающего обострения хронического пиелонефрита, нефроптоз справа.

В динамике пациентка отмечает улучшение состояния: снижение количества обострений до двух раз в год, уменьшение выраженности симптомов (боль, лихорадка), улучшение лабораторных показателей (ОАК, ОАМ, посев мочи на микрофлору — нет роста патогенных микроорганизмов). Антибактериальная терапия проводилась однократно с использованием рифампицина с продолжительным положительным эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в развитии патологического процесса (хронического пиелонефрита) у пациентки с синдромом МРКХ. Определение родовидового биоразнообразия микробиоты кишечника может стать одним из вспомогательных методов неинвазивной диагностики, способствующих своевременной медикаментозной коррекции (в том числе, антибактериальной) для каждого конкретного пациента.

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. 16S рРНК генетическое секвенирование выполняли в рамках грантовой поддержки молодых ученых (фонд содействия инновациям — УМНИК) с использованием бюджетных средств на базе лаборатории метагеномики и биотехнологий Воронежского государственного университета инженерных технологий.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных 28.04.2021.

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 there is no conflict of interest.

Funding source. 16S rRNA genetic sequencing was performed as part of a grant support for young scientists (Innovation Promotion Fund — UMNIK) using budget funds on the basis of the laboratory of metagenomics and biotechnology of the Voronezh State University of Engineering technologies.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript (28.04.2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смольнова Т.Ю., Бобкова М.В., Асатурова А.В., и др. Имеются ли фенотипические проявления синдрома дисплазии соединительной ткани у пациенток репродуктивного возраста при аплазии влагалища и матки? // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. Т. 21, № 2. С. 73–81. DOI: 10.17116/rosakush20212102173
2. Berg G., Rybakova D., Fischer D., et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges // Microbiome. 2020. Vol. 8. ID 103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0
3. Dry J., Bessede T., Patard J.J. Prize en charge des pyélonéphrites aiguës // Progrès en Urologie. 2022. Vol. 22, No. 14. P. 871–875. DOI: 10.1016/j.purol.2012.06.002
4. Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H. Microbial ecology along the gastrointestinal tract // Microbes Environ. 2017. Vol. 32, No. 4. P. 300–313. DOI: 10.1264/jsme2.ME17017
5. Lagrine M., Bennaoui F., El Idrissi Slitine N., Rabou Maoulainine F. Epidemiology of urinary tract infection in neonatal intensive care unit of Mohammed VI University Hospital in Marrakech // Open Infect Dis J. 2018. Vol. 10. P. 156–159. DOI: 10.2174/1874279301810010156
6. Meštrović T., Matijašić M., Perić M., et al. The role of the gut, vagina, and urinary tract microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside // Diagnostics (Basel). 2021. Vol. 11, No. 1. ID 7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007
7. Nishioka H., Doi A., Takegawa H. Pyelonephritis in Japan caused by *Salmonella enterica* subsp. *Arizonae* // J Infect Chemother. 2017. Vol. 23, No. 12. P. 841–843. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.08.001
8. Praetorius H. Bacteria and the host: a history of purinergic signaling in urinary tract infections // Am J Physiol Cell Physiol. 2021. Vol. 321, No. 1. P. C134–C146. DOI: 10.1152/ajpcell.00054.2021
9. Rinninella E., Raul P., Chintoni M., Franceschi F., et al. What is the composition of a healthy gut microbiota? A changing ecosystem with age, rare occurrences, nutrition and infections // Microorganisms. 2019. Vol. 7, No. 1. ID14. DOI: 10.3390/microhorogisms7010014
10. Stecher B. Roles of inflammation, nutrient availability, and commensal microbiota in intestinal pathogenic infection // Microbiol Spectr. 2015. Vol. 3. ID 3. DOI: 10.1128/microbiolspec.MBP-0008-2014
11. Stepanova N. How advanced is our understanding of the role of intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of recurrent urinary tract infections // Front Pharmacol. 2022. Vol. 13. ID 780122. DOI: 10.3389/fphar.2022.780122
12. Sturov N.V., Popov S.V., Zhukov V.A., et al. Intestinal microbiota correction in the treatment and prevention of urinary tract infection // Urol Res Pract. 2022. Vol. 48, No. 6. P. 406–414. DOI: 10.5152/tud.2022.22119
13. Warby K.J., Olson B.S., Dodson K.W., et al. Establishing the role of the gut microbiota in susceptibility to recurrent urinary tract infections // J Clin Invest. 2022. Vol. 132, No. 5. ID e158497. DOI: 10.1172/JCI158497
14. www.rlsnet.ru [Электронный ресурс]. Энтерол. Доступ по: https://www.rlsnet.ru/drugs/enterol-3539

REFERENCES

1. Smol'nova TYu, Bobkova MV, Asaturova AV, et al. Are there phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia syndrome in patients of reproductive age with aplasia of the vagina and uterus? *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(2):7381. (In Russ.) DOI: 10.17116/rosakush20212102173
2. Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8:103. DOI: 10.1186/s40168-020-00875-0
3. Dry J, Bessede T, Patard JJ. Management of acute pyelonephritis. *Progrès en Urologie*. 2022;22(14): 871–875. (In French) DOI: 10.1016/j.purol.2012.06.002
4. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ*. 2017;32(4):300–313. DOI: 10.1264/jsme2.ME17017
5. Lagrine M, Bennaoui F, El Idrissi Slitine N, Rabou Maoulainine F. Epidemiology of urinary tract infection in neonatal intensive care unit of Mohammed VI University Hospital in Marrakech. *Open Infect Dis J*. 2018;10: 156–159. DOI: 10.2174/1874279301810010156
6. Meštrović T, Matijašić M, Perić M, et al. The role of the gut, vagina, and urinary tract microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007
7. Nishioka H, Doi A, Takegawa H. Pyelonephritis in Japan caused by *Salmonella enterica* subsp. *Arizonae*. *J Infect Chemother*. 2017;23(12):841–843. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.08.001
8. Praetorius H. Bacteria and the host: a history of purinergic signaling in urinary tract infections. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;321(1): C134–C146. DOI: 10.1152/ajpcell.00054.2021
9. Rinninella E, Raul P, Chintoni M, Franceschi F, et al. What is the composition of a healthy gut microbiota? A changing ecosystem with age, rare occurrences, nutrition and infections. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. DOI: 10.3390/microhorogisms7010014
10. Stecher B. Roles of inflammation, nutrient availability, and commensal microbiota in intestinal

pathogenic infection. *Microbiol Spectr*. 2015;3:3. DOI: 10.1128/microbiolspec.MBP-0008-2014
11. Stepanova N. How advanced is our understanding of the role of intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of recurrent urinary tract infections. *Front Pharmacol*. 2022;13:780122. DOI: 10.3389/fphar.2022.780122
12. Sturov NV, Popov SV, Zhukov VA, et al. Intestinal microbiota correction in the treatment and prevention of urinary tract infection. *Urol Res Pract*. 2022;48(6): 406–414. DOI: 10.5152/tud.2022.22119
13. Warby K.J., Olson B.S., Dodson K.W., et al. Establishing the role of the gut microbiota in susceptibility to recurrent urinary tract infections // J Clin Invest. 2022. Vol. 132, No. 5. ID e158497. DOI: 10.1172/JCI158497
14. www.rlsnet.ru [Internet]. Ehnterol. Available at: https://www.rlsnet.ru/drugs/enterol-3539 (In Russ.)

◆ Информация об авторах

Светлана Николаевна Лагутина — ординатор, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; адрес: Россия, 394021, Воронеж, ул. Минская, д. 65; e-mail: svlagutina97@mail.ru

Ольга Сергеевна Скуратова — ординатор, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: prokopova15@mail.ru

Павел Андреевич Чижков — ординатор, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: qooleer@yandex.ru

Анна Александровна Зуйкова — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: zuikova@vrngmu.ru

Анастасия Сергеевна Кургузова — ассистент, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: kuguzova@vrngmu.ru

Елена Юрьевна Есина — д-р мед. наук, профессор, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: esina@vrngmu.ru

Ирина Сергеевна Добрынина — канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: dobrynina@yandex.ru

Дарья Александровна Мартыненко — студент 6-го курса лечебного факультета, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: dsmart@yandex.ru

Кирилл Денисович Самков — студент 6 курса лечебного факультета, кафедра поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия. E-mail: kdsamkov@yandex.ru

◆ Information about the authors

Svetlana N. Lagutina — Resident doctor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 65 Minskaya st., Voronezh, 394021, Russia; e-mail: svlagutina97@mail.ru

Olga S. Skuratova — Resident doctor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: prokopova15@mail.ru

Pavel A. Chizhkov — Resident doctor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: qooleer@yandex.ru

Anna A. Zuykova — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: zuikova@vrngmu.ru

Anastasia S. Kurguzova — Assistant Professor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: kuguzova@vrngmu.ru

Elena Yu. Esina — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: esina@vrngmu.ru

Irina S. Dobrynina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Polyclinic. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: dobrynina@yandex.ru

Daria A. Martynenko — 6th year student of the Faculty of Medicine, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: dsmart@yandex.ru

Kirill D. Samkov — 6th year student of the Faculty of Medicine, Department of Polyclinic Therapy. N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia. E-mail: kdsamkov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author