2021
ТОМ 12 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., ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ, (Москва).

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. ФГБУ ВПО «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. ФГБУ ВПО «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), N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow, 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. Krasnoshekova — 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
Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

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

Издатель, учредитель:
ООО «Эко-Вектор»
Наумов П. А. (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. 13,25.
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 № 1-6844-lv.
Подписано в печать 20.09.2021

На обложке — фрагмент скульптуры «Доктор и больной», автор — академик И.Я. Гинцбург (1859–1939), добрый друг Юлии Ароновны Менделевой (ректора ЛПМИ с 01.04.1925 по 1949 г.) и ее семьи.

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

В.Г. Часныk — 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

Е.А. Шеварева, Л.А. Федорова, О.В. Невмержицкая

Об отсутствии необходимости назначения антибактериальной терапии новорожденным от матерей с клиническим хориоамнионитом 5

◆ EDITORIAL

E.A. Shevareva, L.A. Fedorova, O.V. Nevmerzhitskaia

About the absence of the need to prescribe antibacterial therapy to newborns from mothers with clinical chorioamnionitis 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.В. Корякина, О.П. Ковтун, А.У. Сабитов, Л.Г. Фечина, П.Г. Костромина, С.И. Михайловская, А.В. Репакова

Клинические и электронейромиографические признаки химиоиндуцированной полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом 15

Ю.М. Томилина, Г.В. Чистоусова, Л.В. Софронова

Результаты лечения детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников, проживающих в Пермском крае 25

П.А. Соболевская, А.Н. Гвоздецкий, В.И. Утехин, Е.В. Ефимова, С.Р. Куварзин, Т.В. Федоткина, Л.П. Чурилов

Экспериментальное моделирование поведенческих нарушений, сопровождающих тиреоидит Хасимото, с помощью специфических иммуноглобулинов 31

В.С. Василенко, Е.А. Курникова, В.А. Гостимский, С.В. Шендеров, А.Е. Блинов, О.Н. Варламова, Е.А. Дементьева

Уровни ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО-α у мужчин среднего возраста со стентированными коронарными артериями после повторной реваскуляризации миокарда 43

◆ ORIGINAL STUDIES

O.V. Koryakina, O.P. Kovtun, A.U. Sabitov, L.G. Fechina, P.G. Kostromina, S.I. Mikhailovskaya, A.V. Repakova

Clinical and electromyography characteristics of chemotherapy-induced polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia..... 15

Yu.M. Tomilina, G.V. Chistousova, L.V. Sofronova

The results of therapy of congenital adrenal hyperplasia in children in Perm Region 25

P.A. Sobolevskaia, A.N. Gvozdeckii, V.J. Utekhin, E.V. Efimova, S.R. Kuvarzin, T.V. Fedotkina, L.P. Churilov

Experimental modeling of behavioral disorders accompanying Hashimoto's thyroiditis by means of specific immunoglobulins 31

V.S. Vasilenko, E.A. Kurnikova, V.A. Gostimskiy, S.V. Shenderov, A.E. Blinov, O.N. Varlamova, E.A. Dement'eva

Levels IL-4, IL-8, TNF-α in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization 43

◆ ОБЗОРЫ

Н.В. Паршина, Л.А. Данилова, Н.С. Дехтярева

Гиперлактатемия и лактат-ацидоз в практике педиатра 51

А.И. Храмцов, Р.А. Насыров, Г.Ф. Храмцова

Применение цифровых технологий в работе патологоанатома: обучение использованию систем автоматического распознавания речи 63

◆ REVIEWS

N.V. Parshina, L.A. Danilova, N.S. Dekhtyareva

Hyperlactatemia and lactate acidosis in the practice of pediatricians 51

A.I. Khramtsov, R.A. Nasyrov, G.F. Khramtsova

Application of digital technology in the work of a pathologist: guidelines for learning how to use speech recognition systems 63

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская

Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов 69

CONGENITAL METABOLIC DISEASES

V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaia

Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II 69

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

И.В. Карголь, М.В. Земляных

Эмоциональные и поведенческие компоненты в структуре стресса инфертильности у женщин с бесплодием 85

CLINICAL PSYCHOLOGY

I.V. Kargol, M.V. Zemlianykh

Emotional and behavioral components of infertility-related stress experienced by infertile women 85

ЮБИЛЕИ

Д.О. Иванов, Н.Д. Савенкова

Альберт Вазгенович Папаян — выдающийся ученый, педиатр, педагог (к 85-летию со дня рождения) 93

ANNIVERSARIES

D.O. Ivanov, N.D. Savenkova

Albert Vazgenovich Papayan – outstanding scientist, pediatrician, teacher (towards 85th anniversary) 93

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 101

INFORMATION

Rules for authors 101

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1235-14

ОБ ОТСУТСТВИИ НЕОБХОДИМОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫМ ОТ МАТЕРЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМ ХОРИОАМНИОНИТОМ

© Е.А. Шеварева [1, 2], Л.А. Федорова [1], О.В. Невмержицкая [1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Шеварева Е.А., Федорова Л.А., Невмержицкая О.В. Об отсутствии необходимости назначения антибактериальной терапии новорожденным от матерей с клиническим хориоамнионитом // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 5–14. https://doi.org/10.17816/PED1235-14

Поступила: 05.04.2021 Одобрена: 17.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

Введение. Диагноз роженицы «хориоамнионит» (ХА) предполагает высокий риск развития инфекционных осложнений для матери и плода, что определяет необходимость проведения дополнительного обследования младенцев и решения вопроса о назначении им антибактериальной терапии.

Материалы и методы. Обследовано 113 доношенных новорожденных, из них основную группу составили дети, матерям которых был диагностирован хориоамнионит ($n = 77$), группу сравнения — дети, рожденные от здоровых матерей ($n = 36$). Всем детям проводили клинико-лабораторный мониторинг, включая клинический анализ капиллярной крови в первые 24 ч жизни, определение уровня С-реактивного белка (СРБ) венозной крови на третьи сутки жизни, определение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в пуповинной крови. Бактериологическое исследование новорожденных включало забор материала с кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, а также содержимого трахеобронхиального дерева при проведении респираторной терапии — искусственной вентиляции легких. Воспалительные изменения экстраплацентарных оболочек, базальной пластинки и гладкого хориона, а также поражение пупочного канатика диагностировали при наличии лейкоцитарной инфильтрации.

Результаты. Новорожденные дети основной группы чаще имели клинические проявления дыхательных нарушений, требующие респираторной поддержки ($p = 0{,}045$). Продукция ИЛ-1β, ИЛ-6 в пуповинной крови у обследуемых новорожденных основной группы была выше, чем в группе сравнения [отношение шансов (ОШ) 8,4; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,0–67,9 и ОШ 7,4; 95 % ДИ: 2,5–21,7 соответственно]. При лабораторном исследовании были выявлены лейкоцитоз ($>34 \cdot 10^9$/л, 6,5 % vs 0 %, $p > 0{,}05$) и сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм нейтрофилов (45,4 % vs 16,7 %, $p < 0{,}05$) в периферической крови новорожденных основной группы. Повышение уровня СРБ венозной крови у детей основной группы встречалось в 10,3 раза чаще (95 % ДИ 2,8–37,1), чем у новорожденных группы сравнения. При динамическом клинико-лабораторном мониторинге у 72 детей основной группы (93,5 %) отсутствовали данные о течении инфекционного процесса, вследствие чего они не получили антибактериальную терапию.

Заключение. Назначение антибактериальной терапии клинически здоровым доношенным новорожденным детям от матерей с диагнозом «хориоамнионит» можно считать неоправданным. Новорожденные данной группы нуждаются в клинико-лабораторном, динамическом наблюдении с лабораторным контролем, включающим клинический анализ крови и определение уровня СРБ, что является предпочтительной альтернативой назначению антибактериальной терапии.

Ключевые слова: клинический хориоамнионит; внутриамниотическая инфекция; антибактериальная терапия.

ABOUT THE ABSENCE OF THE NEED TO PRESCRIBE ANTIBACTERIAL THERAPY TO NEWBORNS FROM MOTHERS WITH CLINICAL CHORIOAMNIONITIS

© E.A. Shevareva [1, 2], L.A. Fedorova [1], O.V. Nevmerzhitskaia [1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

[2] St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution of the City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shevareva EA, Fedorova LA, Nevmerzhitskaia OV. About the absence of the need to prescribe antibacterial therapy to newborns from mothers with clinical chorioamnionitis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(3):5-14. https://doi.org/10.17816/PED1235-14

Received: 05.04.2021 Revised: 17.05.2021 Accepted: 23.06.2021

Background. The diagnosis of a woman in labor "chorioamnionitis" (CA) implies a high risk of infectious complications for the mother and fetus, which determines the need for additional examination of infants and the decision on the appointment of antibacterial therapy. The purpouse of this study was determine the need to administration antibiotic therapy to full-term newborns from mothers diagnosed with chorioamnionitis.

Materials and methods. 113 full-term newborns were examined, of which the main group consisted of children whose mothers were diagnosed with "chorioamnionitis" (n = 77), the comparison group – children born to healthy mothers (n = 36). All children performed clinical and laboratory monitoring, including a clinical analysis of capillary blood in the first 24 hours of life; determination of the level of C-reactive protein (CRP) in venous blood on the 3rd day of life. Bacteriological examination of newborns included sampling of material from the ear fold, buccal mucosa, umbilical cord blood, as well as the contents of the tracheobronchial tree (TBD) – during respiratory therapy with mechanical ventilation. Special research methods included studies of the proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6) in umbilical cord blood. Histological CA was diagnosed in the presence of morphological and functional signs of inflammation in the placenta.

Results. Newborns of the main group more often developed respiratory disorders requiring respiratory and oxygen therapy (p = 0,045). The production of IL-1β, IL-6 in umbilical cord blood in the examined newborns of the main group was higher than in the comparison group [Odds Ratio (OR) 8.4; 95% Confidence Interval (CI): 1.0–67.9; OR 7.4; 95% CI: 2.5–21.7 respectively]. The study of blood samples revealed leukocytosis (>34·10^9) 6.5% vs 0%, p > 0.05) and a shift in the leukocyte count to young forms of neutrophils (45.4% vs 16.7%, p < 0.05) in the peripheral blood of infants of the main group. Infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis had increased level of CRP 10.3 times more frequent (95% CI: 2.8–37.1) than in newborns in the comparison group. With dynamic clinical and laboratory monitoring, 72 children of the main group (93.5%) had no data for the course of the infection, as a result of which they did not receive antibiotic therapy.

Conclusion: Administration antibiotic therapy to clinically healthy full-term newborns from mothers diagnosed with chorioamnionitis is unjustified. Infants of this group require clinical laboratory, dynamic observation with laboratory control, including a clinical blood test and determination of the CRP level, which is a preferred alternative to the appointment of antibiotic therapy.

Keywords: clinical chorioamnionitis; intra-amniotic infection; antibiotic therapy.

Хориоамнионит (ХА), или внутриамниотическая инфекция (ВАИ), — это острое антенатальное воспаление хориона и/или амниона плаценты, а также пуповины, с инфицированием околоплодной жидкости, возникающее, в основном, в результате восходящей полимикробной (как правило, бактериальной) инфекции и приводящее к разрыву околоплодных оболочек с возможным развитием синдрома фетального воспалительного ответа, преждевременных родов [4, 5, 7, 9, 11, 15, 35, 38].

Диагноз ХА предполагает, что мать и плод подвержены повышенному риску развития инфекционных осложнений, в частности, развитию раннего неонатального сепсиса (РНС). Наличие ХА диктует необходимость проведения дополнительного обследования детей и решения вопроса о назначении им антибактериальной терапии.

Доказано, что вероятность развития сепсиса у новорожденных от матерей с диагностированным ХА обратно пропорциональна гестационному возрасту (ГВ) [10, 16, 29, 34, 36]. По данным литературы, частота РНС при диагностированном ХА варьирует от 1–4 % [17] до 3–20 % [18]. Частота подтвержденного РНС с положительными результатами высевов культуры крови у новорожденных с ГВ ≥35 нед. гестации от матерей с ХА варьирует от 0,47 до 1,24 % [3, 12, 28], тогда как у детей с экстремально низкой массой тела (ЭМНТ) — в 5–10 раз выше [25]. Однако широкое интранатальное применение антибактериальной терапии у рожениц с клиническими признаками ХА, длительным безводным промежутком (>18 ч) привело к значительному снижению РНС.

ХА является определяющим фактором риска развития РНС [1, 26, 28]. Одновременно с этим имеются исследования, в которых показано, что частота РНС остается низкой даже у детей, которые были подвержены влиянию ХА [14, 37]. Клиническая картина сепсиса не имеет специфичных и патогномоничных признаков и симптомов, поэтому диагностированный ХА у женщин зачастую сопровождается рутинным назначением антибиотиков клинически здоровым новорожденным. Необоснованно частое назначение антибактериальных препаратов новорожденным приводит к увеличению колонизации бактериями организма ребенка и антибиотикорезистентности. В настоящее время не существует единого мнения о необходимости назначения антимикробных препаратов клинически здоровым доношенным новорожденным от матерей с диагностированным ХА.

Если ранее в 2012 г. Центром по контролю и профилактике заболеваний, Американской академией педиатрии совместно с Комитетом по проблемам плода и новорожденного (США) было рекомендовано всем новорожденным детям от матерей с диагнозом ХА проводить лабораторные исследования (клинический анализ крови, бактериологическое исследование крови) и антибактериальную терапию в течение 48 ч минимум до получения отрицательных результатов исследований [21, 32, 39], то в 2015 г. специалистами Национального института детского здоровья и развития человека (США), Сообщества медицины матери и плода, Американского колледжа акушерства и гинекологии и Американской академии педиатрии не рекомендовано рутинное назначение антибактериальной терапии, а за основу положено динамическое наблюдение за здоровыми доношенными и «поздними» недоношенными новорожденными от матерей с ХА [23, 33, 34]. Современные зарубежные публикации эти рекомендации подтверждают [13, 26, 27].

Наблюдения проведены на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18» (в настоящее время «Городской перинатальный центр № 1»). Лабораторные, включая микробиологические, исследования проводили на базе лаборатории АО «Северо-Западный центр доказательной медицины». Патолого-анатомическое исследование плацент проводили на базе отделения перинатальной патологии № 4 СПб ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро». Для достижения поставленной цели в исследование были включены 130 пар мать – ребенок, из них доношенные новорожденные — 113, и недоношенные (гестационный возраст 22–36 нед.) — 17.

Критерии включения: новорожденные с ГВ ≥37 нед. от матерей с диагностированным клиническим ХА.

Критерии исключения: новорожденные с ГВ <37 нед., синдром аспирации мекония/крови, температура тела женщины <37,8 °С, врожденные пороки развития, генетические аномалии.

Таким образом, основную группу (I) составили 77 доношенных новорожденных (ГВ ≥37 нед.), матерям которым был диагностирован клинический ХА. Всем роженицам с клиническим ХА проводят антибактериальную терапию, несмотря на отсутствие клинических признаков инфекции. Группу сравнения (II) составили 36 новорожденных детей, родившихся у матерей без клинического ХА (ГВ ≥37 нед.) с физиологическим течением раннего неонатального периода, которые были выписаны домой на 3–5-е сутки жизни.

Дети основной группы наблюдались и проходили лечение в акушерско-физиологических отделениях и отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18». Дети группы сравнения наблюдались в акушерско-физиологических отделениях СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18».

Критерии клинического ХА, необходимые для постановки диагноза, включали наличие основного (повышение температуры тела у женщины ≥37,8 °С) и одного или нескольких дополнительных признаков [15, 33]:

1) тахикардия матери [частота сердечных сокращений (ЧСС) >100 в минуту];
2) тахикардия плода (ЧСС >160 в минуту);
3) лейкоцитоз матери (>$15 \cdot 10^9$/л);
4) зловонные выделения из половых путей/зловонные околоплодные воды (ОПВ);
5) повышение тонуса матки, определяющееся как болезненность при пальпации при отсутствии маточных сокращений;
6) С-реактивный белок (СРБ) матери ≥5 мг/л.

Обследование новорожденных детей (объективный осмотр, лабораторные и микробиологические исследования) проводили в течение всего времени пребывания в родильном доме. Клиническими материалами новорожденных для исследования были клинический анализ капиллярной крови, взятой из пяточной области новорожденных в первые 24 ч жизни; СРБ венозной крови, взятой на третьи сутки жизни у новорожденных; содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в пуповинной крови; бактериологическое исследование кожи заушной складки, отделяемого полости рта, пуповинной крови, а также содержимого трахеобронхиального дерева новорожденных при проведении респираторной терапии — икусственной вентиляции легких.

При наличии воспалительных изменений в клиническом анализе крови (лейкоцитоз >34·10⁹/л, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево) проводили контроль клинического анализа крови на вторые сутки жизни. При нормализации клинического анализа крови и отсутствии клинических проявлений инфекции антибактериальную терапию не проводили. При повышенном уровне СРБ на третьи сутки жизни и отсутствии клинических симптомов инфекции контроль СРБ венозной крови осуществлялся на 4–5-е сутки жизни. При удовлетворительном состоянии ребенка и нормализации (или снижении) уровня СРБ — антибактериальную терапию не проводили.

Гистологический ХА диагностировали при наличии лейкоцитарной инфильтрации в экстраплацентарных оболочках, базальной пластинки и гладкого хориона, а также при поражении пупочного канатика.

Антибактериальную терапию проводили доношенным новорожденным детям с диагнозом «врожденная пневмония» согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Врожденная пневмония» [2], а также детям, имеющим хотя бы один клинический признак в сочетании с ≥2 лабораторными признаками синдрома системного воспалительного ответа в первые 72 ч жизни [6]. Критериями отмены антибактериальной терапии послужили: улучшение клинического состояния и нормализация лабораторных показателей к третьим суткам жизни. Показанием для перевода детей в стационар детских городских больниц был верифицированный диагноз «врожденная пневмония».

Стартовым препаратом антибактериальной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных родильного дома был полусинтетический пенициллин + ингибитор бета-лактамаз широкого спектра действия — Сультасин®.

Следует отметить, что 89,6 % женщин основной группы ($n = 69$) получали антибиотикопрофилактику в среднем за 3,95 ± 5,21 ч до родоразрешения при диагностировании акушерами-гинекологами ХА. 10,4 % (8/77) женщин с диагностированным ХА начали получать антибиотикотерапию только в послеродовом периоде.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов программ IBM SPSS Statistic v. 25. Для качественной оценки частоты признака в исследуемых группах рассчитывали χ^2 Пирсона. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика новорожденных обеих групп представлена в табл. 1. Средний ГВ, масса тела и рост при рождении основной группы незначительно отличались от группы сравнения, однако отмечалась меньшая оценка по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минутах. По половой принадлежности в основной группе преобладали девочки, а в группе сравнения — мальчики.

Важное значение в оценке состояния новорожденного имеют анамнестические сведения о состоянии здоровья матери, течении беременности, характере родов. У женщин основной группы чаще выявлялась соматическая (анемия, нарушение жирового обмена), гинекологическая и урогенитальная патология. Однако статистическая значимость была достигнута только по эктопии шейки матки в I группе ($p = 0,002$). Заболевания влагалища (вагиноз/вагинит, в том числе ассоциированные с *Ureaplasma urealiticum*) с одинаковой частотой встречались как в I, так и во II группах (55,8 % vs 55,5 %). У матерей I группы в анамнезе чаще встречались преждевременные роды (2,6 % vs 0 %), самопроизвольные выкидыши, внематочные и замершие беременности в сравнении со II группой (16,9 % vs 1,1 %). Женщины с диагностирован-

Таблица 1 / Table 1

Общая характеристика обследованных новорожденных при рождении (*M* ± SD)
Total characteristics of the examined newborns at birth (*M* ± SD)

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group ($n = 77$)	Группа сравнения / Comparison group ($n = 36$)
Масса тела при рождении, г / Birth weight, g	3484,42 ± 460,54	3515 ± 437
Рост, см / Growth at birth, cm	52,23 ± 2,31	52,5 ± 2,4
Срок гестации, нед/ Gestation period, weeks	39,76 ± 1,46	40,0 ± 1,2
Оценка по шкале Апгар, балл / Apgar score		
на 1-й минуте / 1st minute	7,2 ± 0,63	8 ± 0,6
на 5-й минуте / 5th minute	8,2 ± 0,6	9 ± 0,5

ным клиническим ХА чаще были первородящими (84,4 % vs 69,4 %). Частота патологии течения беременности, включая угрозу прерывания в различные сроки во время настоящей беременности, преэклампсию, преобладала в I группе. Гестационный сахарный диабет, компенсированный диетой, чаще был выявлен у пациенток основной группы (23,4 % vs 16,7 %). Различия между группами по сравниваемым критериям патологии течения беременности были статистически незначимыми ($p > 0,05$). При анализе интранатальных факторов, связанных с риском реализации инфекционного процесса новорожденных детей, наиболее часто встречался длительный безводный период (>18 ч), по этому признаку была достигнута статистическая значимость между сравниваемыми группами ($p = 0,000$).

При гистологическом исследовании последов ($n = 95$) было установлено, что в 100 % случаев основной группы и в 96,7 % группы сравнения имели воспалительные изменения разной локализации и степени выраженности. В частности, лейкоцитарная инфильтрация внеплацентарных оболочек (мембранит) была выявлена в 75,4 % случаев основной группы ($n = 49$) и 83,3 % — группы сравнения ($n = 25$). Базальная пластинка (ворсинчатый хорион) и гладкий хорион (хориодецидуит, децидуит) в процесс вовлекались реже — в 24,6 % случаев ($n = 16$) I группы и 10 % — во II группе ($n = 3$). Воспалительное поражение пупочного канатика (фуникулит) было отмечено в 49,2 % случаев ($n = 32$) исследуемых последов основной группы и в 0 % случаев — группы сравнения.

Различия по воспалительным признакам в материнской и плодовой частях плаценты между сравниваемыми группами были статистически незначимыми ($p_{I–II} = 0,386$ $p_{I–II} = 0,098$ соответственно). Однако наличие фуникулита статистически значимо ассоциировалось с клиническим ХА ($p_{I–II} = 0,000$).

Клинические проявления дыхательных нарушений (ДН) развили 8 новорожденных основной группы, из них у 3 детей была диагностирована врожденная пневмония и у 5 детей — транзиторное тахипноэ новорожденного. Респираторную патологию диагностировали на основании клинико-лабораторных показателей и подтверждали рентгенологическим исследованием легких. В группе сравнения клинических проявлений инфекционного процесса не было зарегистрировано. Согласно результатам проведенного анализа были установлены статистически значимые различия по ДН в зависимости от наличия диагностированного клинического ХА матери ($p = 0,045$). Всем детям с признаками ДН проводили респираторную и оксигенотерапию. 2 ребенка (2,6 %) основной группы имели гемодинамические нарушения, нуждающиеся в медикаментозной коррекции инотропными препаратами. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами по частоте встречаемости гемодинамических нарушений выявлено не было ($p = 0,330$).

Клинический ХА ассоциирован с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов. При исследовании цитокинового статуса, а именно ИЛ-1β (референтные пределы 0–50 пг/мл) и ИЛ-6 (референтные пределы до 50 пг/мл), были выявлены колебания уровней воспалительных цитокинов пуповинной крови в сравниваемых группах. В I группе ($n = 57$) среднее значение ИЛ-1β составило 63,9 ± 294,29 пг/мл (min 0; max 2228); во II группе ($n = 36$) — 10,833 ± 24,57 пг/мл (min 0; max 139); среднее значение ИЛ-6 в I группе составило 344,3 ± 570,8 пг/мл (min 1; max 2874), во II группе — 35,5 ± 106,8 пг/мл (min 0; max 607). Содержание исследуемых ИЛ-1β, ИЛ-6 в пуповинной крови представлено на рис. 1, 2, в табл. 2.

Таблица 2 / Table 2

Повышение показателей медиаторов воспаления пуповинной крови у обследуемых новорожденных
Increased indices of cord blood inflammation mediators in the examined newborns

Показатель / Indicator	I группа / Group I ($n = 57$)	II группа / Group II ($n = 36$)	$p_{I–II}$, value	Отношение шансов; 95 % ДИ / Odds Ratio; 95 % CI
ИЛ-1β, пг/мл / IL-1β pg/ml (N 0–50 пг/мл) (N 0–50pg/ml)	11 (19,3 %)	1 (2,8 %)	<0,05	8,4; 1,0–67,9
ИЛ-6, пг/мл / IL-6 pg/ml (N до 50 пг/мл) (N 0–50 pg/ml)	31 (54,4 %)	5 (13,9 %)	<0,05	7,4; 2,5–21,7

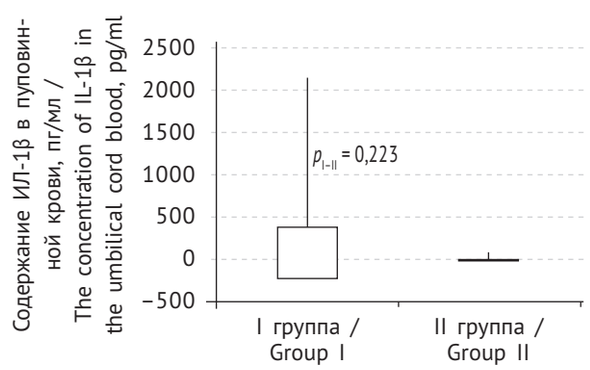


Рис. 1. Содержание ИЛ-1β в пуповинной крови у обследованных новорожденных. Группа I — дети, рожденные у матерей с хориоамнионитом; группа II — группа сравнения (здоровая пара мать – ребенок)

Fig. 1. The concentration of IL-1β in the umbilical cord blood in the examined newborns. Group I – children born to mothers with chorioamnionitis; group II – comparison group (healthy mother – child couple)

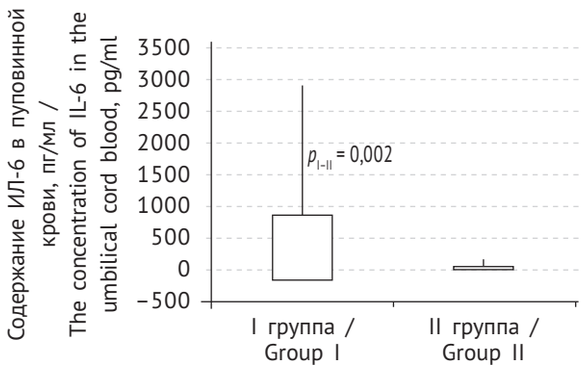


Рис. 2. Содержание ИЛ-6 в пуповинной крови у обследованных новорожденных. Группа I — дети, рожденные у матерей с хориоамнионитом; группа II — группа сравнения (здоровая пара мать – ребенок)

Fig. 2. The concentration of IL-6 in the umbilical cord blood in the examined newborns. Group I – children born to mothers with chorioamnionitis; group II – comparison group (healthy mother – child couple)

Продукция ИЛ-1β, ИЛ-6 в пуповинной крови у обследуемых новорожденных основной группы была выше, чем в группе сравнения [отношение шансов (ОШ) 8,4; 95 % ДИ: 1,0–67,9; ОШ 7,4; 95 % ДИ: 2,5–21,7 соответственно]. Были выявлены достоверные отличия по повышенному уровню провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-6) в пуповинной крови в зависимости от наличия/отсутствия клинического ХА ($p = 0,021$ и $p = 0,000$ соответственно).

При исследовании анализов крови были выявлены изменения количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в периферической крови новорожденных, подверженных влиянию ХА.

Лейкоцитоз (>34·10^9/л) в периферической крови новорожденных в первые 24 ч жизни был выявлен у 5 (6,5 %) новорожденных детей основной группы, тогда как в группе сравнения уровень лейкоцитов ни у одного ребенка не превышал 34·10^9/л. Лейкопения не была выявлена ни у одного обследованного ребенка.

Нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в первые 24 ч жизни наблюдался в 45,4 % случаев ($n = 35$) в основной группе и в 16,7 % случаев ($n = 6$) — в группе сравнения ($p = 0,004$). При диагнозе матери ХА существенно увеличивался шанс выявления в клиническом анализе периферической крови новорожденных сдвига лейкоцитарной формулы влево в 4,2 раза (95 % ДИ: 1,557–11,154) и повышения уровня моноцитов в 2,1 раз (95 % ДИ: 0,756–6,164).

Детям основной группы, у которых в первые 24 ч жизни в клиническом анализе крови был выявлен лейкоцитоз (>34·10^9/л) ($n = 5$) и/или нейтрофилез (>61 %) ($n = 65$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, проводили контрольное исследование клинического анализа крови на 2-е сутки жизни. При этом при отсутствии у новорожденного клинических проявлений инфекционного процесса антибактериальную терапию не проводили. В результате контрольного анализа периферической крови уровень лейкоцитов нормализовался на 2-е сутки жизни в 100 % случаев ($n = 5$), лейкоцитарная формула нормализовалась у детей на 2,5 ± 1,0 сутки жизни в 88,6 % случаев без назначения противомикробных препаратов.

В группе сравнения лейкоцитоз в анализах крови не выявлен ни у одного ребенка, нейтрофилез отмечен у 31 (86,1 %), сдвиг лейкоцитарной формулы влево — у 6 детей (16,7 %). При контроле клинического анализа крови на 2-е сутки жизни все исследуемые показатели были в пределах возрастных нормальных значений.

При исследовании показателей СРБ (референтные пределы 0–10 мг/л) [20] венозной крови у доношенных новорожденных среднее значение составило в I группе ($n = 64$) 13,6 ± 13,4 мг/л (min 0,4; max 66,69), во II группе ($n = 36$) 4,47 ± 4,15 мг/л (min 0,3; max 15,6). В результате проведенного анализа были установлены достоверные различия повышенного уровня СРБ венозной крови новорожденных на 3-и сутки жизни в зависимости от наличия/отсутствия клинического ХА их матерей. 31 младенец (48,4 %) основной группы и 3 ребенка из группы сравнения (8,3 %) на 3-и сутки жизни имели повышенный уровень

СРБ в венозной крови, среднее значение которого составило 24,06 ± 12,47 мг/л (min 10,57; max 66,69) и 14,21 ± 1,73 мг/л (min 0,3; max 15,62) соответственно, в связи с чем всем детям проводили контроль исследуемого показателя в возрасте 72–120 ч жизни (ОШ: 10,3; 95 % ДИ 2,8–37,1, $p = 0{,}000$). Среднее значение СРБ венозной крови на 5-е сутки жизни составило в I группе ($n = 31$) 9,32 ± 4,08 мг/л (min 3,76; max 20,76), во II группе ($n = 3$) — 4,4 ± 1,0 (min 3,44; max 5,45).

При бактериологическом исследовании материала кожи заушной складки, отделяемого полости рта и содержимого трахеи во всех сравниваемых группах регистрировалась высокая частота выделенных микроорганизмов. В основной группе отмечалась более высокая частота положительных высевов, однако различия сравниваемых I и II групп по частоте выделенных микроорганизмов с кожи заушной складки и отделяемого полости рта были статистически незначимыми ($p = 0{,}738$, $p = 0{,}158$ соответственно).

Положительные высевы преимущественно представлены грамположительной [*Str. agalactiae* (СГВ), *Enterococcus faecalis*], и в меньшей степени грамотрицательной флорой (*E. coli*). Со всех исследуемых локусов были выделены представители резидентной микрофлоры, представленные преимущественно коагулазоотрицательными стафилококками, прежде всего *Staphylococcus epidermidis.* При бактериологическом исследовании пуповинной крови во всех исследуемых случаях микроорганизмы были выделены со среды обогащения.

Из 77 новорожденных основной группы антибактериальную терапию получили 3 ребенка (3,9 %), показанием к назначению которой послужила диагностированная врожденная пневмония, что является показанием к назначению противомикробных препаратов в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Министерством здравоохранения РФ [2]. 5 доношенным новорожденным основной группы было диагностировано транзиторное тахипноэ новорожденного, из них 2 ребенка получили курс антибактериальной терапии в связи с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности в сочетании с лабораторными отклонениями (лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево), что было расценено как высокий риск реализации инфекционного процесса. К третьим суткам жизни в связи с отсутствием клинических симптомов инфекционного процесса и нормализацией лабораторных показателей, антибактериальная терапия была завершена.

Таким образом, у 72 детей (93,5 %) основной группы отсутствовали клинические проявления инфекционного процесса, поэтому антибактериальную терапию не проводили, несмотря на отклонения в клиническом анализе крови в первые 24 ч жизни и повышенный уровень СРБ на 3-и сутки жизни. За этими детьми динамическое наблюдение проводил врач-неонатолог. В группе сравнения ($n = 36$) ни одному ребенку антибактериальная терапия не была назначена ввиду отсутствия анамнестических, клинических и лабораторных показаний.

Домой в удовлетворительном состоянии были выписаны 74 ребенка I группы (96,1 %) и 36 детей (100 %) II группы. 3 ребенка основной группы с диагнозом врожденной пневмонии были переведены в стационары детских городских больниц для дальнейшего лечения.

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что при наличии факторов риска (ХА) для развития инфекционных осложнений у новорожденных только у 3 детей (3,9 %) реализовался выраженный клинико-лабораторный инфекционно-воспалительный процесс, еще у 2 детей (2,6 %) был высокий риск реализации инфекционного процесса (клинические проявления ДН в сочетании с лабораторными отклонениями — лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево), что потребовало назначения антибактериальной терапии в течение 72 ч с последующей отменой. В остальных 72 случаях (93,5 %) клинических проявлений инфекционного процесса выявлено не было. Этим детям проводили лабораторный мониторинг, и они находились под динамическим наблюдением врача-неонатолога без назначения антибактериальной терапии.

Известно, что прогностическая ценность гемограммы у клинически здоровых новорожденных из групп риска низкая вследствие проведения антибиотикопрофилактики женщине в интранатальном периоде [31]. Вероятность развития сепсиса увеличивается только при низких значениях лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов [30]. В нашем исследовании при лабораторном обследовании детей I группы в клиническом анализе крови были выявлены воспалительные изменения в первые 24 ч жизни в виде лейкоцитоза ($>34 \cdot 10^9$/л) у 6,5 % младенцев ($n = 5$), и нейтрофилеза — 84,4 % ($n = 65$), тогда как во II группе нейтрофилез имели 86,1 % ($n = 31$) новорожденных, а уровень лейкоцитов был в пределах возрастной нормы. При этом ни у одного обследованного ребенка I и II группы не было зафиксировано уровня лейкоцитов $<5{,}0 \cdot 10^9$/л. При проведении контрольного исследования гемограммы на вторые сутки

жизни показатели нормализовались в 100 % случаев в группе сравнения и в 88,6 % случаев в основной группе без назначения противомикробной терапии. Данные показатели можно интерпретировать как низкий риск реализации септического процесса.

СРБ — один из стандартных показателей при диагностике неонатального сепсиса. Однако повышенный уровень СРБ не всегда следует интерпретировать как маркер инфекционного процесса [24]. Повышенный уровень СРБ венозной крови имел 31 доношенный новорожденный (48,4 %) основной группы и 3 ребенка (8,3 %) из группы сравнения без высокого инфекционного риска. Без назначения антибактериальной терапии показатель нормализовался в 100 % случаев в группе сравнения и в 90,3 % случаев — в основной группе. Учитывая, что у 93,5 % детей I группы и 100 % детей II группы отсутствовали клинические проявления инфекции, повышение уровня СРБ венозной крови у обследованных новорожденных нельзя интерпретировать как маркер инфекционного процесса.

Повышенные показатели медиаторов воспаления в пуповинной крови (ИЛ-1β и ИЛ-6) как маркеров системного фетального воспалительного ответа были выявлены как в I, так и во II группе (ИЛ-1β 19,3 % vs 2,8 %; ИЛ-6 54,4 % vs 13,9 %). Однако нормализация лабораторных данных при отсутствии противомикробной терапии позволила нам интерпретировать полученные результаты как физиологический (транзиторный) неонатальный синдром системного воспалительного ответа. Н.П. Шабалов [8] среди пограничных транзиторных состояний новорожденных выделяет и физиологический неонатальный синдром системного воспалительного ответа, который развивается как стрессорный и уместен при антигенной агрессии — переходе из условий внутриутробной жизни к внеутробной, где происходит первичное заселение «барьеров» при контакте с внешней средой сапрофитной бактериальной флорой.

Учитывая, что роженицы с клиническими признаками ХА в интранатальном периоде получают антибиотикопрофилактику, вероятность развития раннего неонатального сепсиса и врожденной пневмонии у ребенка снижается [19, 22], C. Hershkovich-Shporen и соавт. [22] считают, что рутинное назначение антибактериальной терапии клинически здоровым доношенным новорожденным детям от матерей с диагностированным ХА является неоправданным. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что 72 ребенка (93,5 %) не нуждались в антибактериальной терапии и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

На основании проведенных наблюдений мы полагаем, что рутинное назначение антибактериальной терапии клинически здоровым доношенным новорожденным детям от матерей с диагнозом ХА является неоправданным. Новорожденные данной группы нуждаются в клинико-лабораторном, динамическом наблюдении с проведением лабораторного контроля, включающего клинический анализ крови и определение уровня СРБ, что представляется предпочтительной альтернативой назначению антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация новорожденного в родильном зале // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 5–16. [Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenisnov KV. Cardiopulmonary resuscitation of a newborn in the delivery room. 2019;10(4):5-16. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED1045-16
2. Клинические рекомендации. Врожденная пневмония. Министерство здравоохранения РФ. 2017. С. 40. [Klinicheskie rekomendatsii. Vrozhdennaya pnevmoniya. Ministerstvo zdravookhraneniya. Russian Federation. – 2017. – P. 40. (In Russ.)] Режим доступа: https://diseases.medelement.com/disease/врожденная-пневмония-кр-рф-2017/16749. Дата обращения: 02.09.21.
3. Моисеева К. Некоторые результаты оценки динамики заболеваемости новорожденных в организациях родовспоможения // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 40–47. [Moiseeva K. Some results of the assessment of the dynamics of the morbidity of newborns in maternity care organizations. *Medicine and Health Care Organization*. 2019;4(3):40-47 (In Russ.)]
4. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Тапильская Н.И., и др. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. [Savicheva AM, Sokolovskiy EV, Tapil'skaya NI, et al. Infektsionno-vospalitel'nye zabolevaniya v akusherstve i ginekologii. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Geotar-Media; 2016. (In Russ.)]
5. Савичева А.М. Инфекции матери, плода и новорожденного // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 3. – С. 3–8. [Savicheva AM. Infections in mother, fetus and newborn infant. *Pediatrician*. 2014:5(3):3-8. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED533-8
6. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие: в 2-х т. 6-е изд., испр. и доп. Т. 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 736 с. [Shabalov NP. Neonatologiya: ucheb. posobie: v 2 t. 6-e izd., ispr. i dop. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 736 p. (In Russ.)]

7. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2-х т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Shabalov NP. Neonatologiya v 2 t. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)]
8. Шабалов Н.П. Общебиологическая проблема: закономерности и последствия перинатального инфицирования человека // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 26–31. [Shabalov NP. Obshchebiologicheskaya problema: zakonomernosti i posledstviya perinatal'nogo infitsirovaniya cheloveka. *Pediatria J Speransky GN*. 2012;91(3):26-31. (In Russ.)]
9. Шабалов Н.П., Шмидт А.А., Гайворонских Д.И., и др. Перинатология. – Санкт-Петербург: СпецЛит. – 2020. – 206 с. [Shabalov NP, Shmidt AA, Gajvoronskih DI, et al. Perinatologiya. Saint Peterburg: SpecLit; 2020. 206 p. (In Russ.)]
10. Шеварева Е.А., Иванов Д.О., Невмержицкая О.В., Федорова Л.А. Влияние хориоамнионита матери на заболеваемость новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 1. – С. 75–83. [Shevareva EA, Ivanov DO, Nevmerzhickaya OV, Fedorova LA. The influence of maternal chorioamnionitis on the morbidity of newborns. *Pediatria J Speransky GN*. 2021;100(1):75-83. (In Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-75-83
11. Been JV, RoursIG, Kornelisse RF, et al. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. *J Pediatr*. 2010;156(1):10-15. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.07.044
12. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr*. 2015;166(4):1070-1074. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.023
13. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, et al. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(4):358-364. DOI: 10.5409/wjcp.v5.i4.358
14. Braun D, Bromberger P, Ho NJ, Getahun D. Low Rate of Perinatal Sepsis in Term Infants of Mothers with Chorioamnionitis. *Am J Perinatol*. 2016;33(2):143-150. DOI: 10.1055/s-0035-1560045
15. Czikk MJ, McCarthy FP, Murphy KE. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(9):1304-1311. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03574.x
16. Dempsey E, Chen MF, Kokottis T, et al. Outcome of neonates less than 30 weeks gestation with histologic chorioamnionitis. *Am J Perinatol*. 2005;22(3):155-159. DOI: 10.1055/s-2005-865020
17. Edwards M. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martins neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infants. 9th edition. Saunders Elsevier, 2011. P. 793.
18. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):939-959. DOI: 10.1016/j.pcl.2004.03.009
19. Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol*. 1988;72(6):823-828. DOI: 10.1097/00006250-198812000-00001
20. Gibbs RS. Diagnosis of intra-amniotic infection. *Semin Perinatol*. 1977;1(1):71-77.
21. Haque KN. Definitions of blood stream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3 Suppl.): S45-S49. DOI: 10.1097/01.PCC.0000161946.73305.0A
22. Hershkovich-Shporen C, Ujirauli N, Oren S, et al. Not all newborns born to mothers with clinical chorioamnionitis need to be treated. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(12):1949-1954. DOI: 10.1080/14767058.2019.1651281
23. Higgins RD, Saade G, Polin RA, et al. Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summery of a Workshop. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):205-206. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001497
24. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25-36. DOI: 10.1159/000336629
25. Hooven TA, Randis TM, Polin RA. What's the harm? Risks and benefits of evolving rule-out sepsis practices. *J Perinatol*. 2018;38(6):614-622. DOI: 10.1038/s41372-018-0081-3
26. Jan AI, Ramanathan R, Cayabyab RG. Chorioamnionitis and Management of Asymptomatic Infants ⩾35 Weeks Without Empiric Antibiotics. *Pediatrics*. 2017;140(1): e20162744. DOI: 10.1542/peds.2016-2744
27. Joshi NS, Gupta A, Allan JM, et al. Clinical Monitoring of Well-Appearing Infants Born to Mothers with Chorioamnionitis. *Pediatrics*. 2018;141(4): e20172056. DOI: 10.1542/peds.2017-2056
28. Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2014;133(6):992-998. DOI: 10.1542/peds.2013-2927
29. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(5): 1314-1319. DOI: 10.1542/peds.2008-0656
30. Newman TB, Puopolo KM, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5): 903-909. DOI: 10.1542/peds.2010-0935
31. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, et al. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(5):430-434. DOI: 10.1097/01.inf.0000068206.11303.dd

32. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-1015. DOI: 10.1542/peds.2012-0541
33. Raines DA, Wagner A, Salinas A. Intraamniotic infection and Term Neonate. *Neonatal Netw*. 2017;36(6): 385-387. DOI: 1891/0730-0832.36.6.385
34. Randis TM, Polin RA, Saade G. Chorioamnionitis: time for a new approach. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(2): 159-164. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000466
35. Rodrigo FGM, Henriquez GG, Aloy JF, Perez AGA. Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology*. 2014;106(3):229-234. DOI: 10.1159/000363127
36. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research. Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-456. DOI: 1542/peds.2009-2959
37. Taylor JA, Opel DJ. Choriophobia: a 1-act play. *Pediatrics*. 2012;130(2):342-346. DOI: 10.1542/peds.2012-0106
38. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatology*. 2010;37(2);339-354. DOI: 10.1016/j.clp.2010.02.003
39. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36.

◆Информация об авторах

Екатерина Александровна Шеварева — соискатель кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных СПбГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Shevareva_E.A@mail.ru

Лариса Арзумановна Федорова — канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: arslarissa@rambler.ru

Оксана Владимировна Невмержицкая — канд. мед. наук, заместитель главного врача по неонатологии. СПбГБУЗ «Городской перинатальный центр № 1», Санкт-Петербург, Россия. E-mail:ovnevmer@list.ru

◆Information about the authors

Ekaterina A. Shevareva – applicant for the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia; anesthesiologist, neonatologist, Neonatal Intensive Care unit, St. Petersburg State Budgetary Healthcare institution of the City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Shevareva_E.A@mail.ru

Larisa A. Fedorova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg, Russia. E-mail: arslarissa@rambler.ru

Oksana V. Nevmerzhitskaia – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Neonatology. St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution of the City Perinatal Center No. 1, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ovnevmer@list.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12315-23

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

© О.В. Корякина [1], О.П. Ковтун [1], А.У. Сабитов [1], Л.Г. Фечина [2], П.Г. Костромина [2], С.И. Михайловская [2], А.В. Репакова [1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия;

[2] Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия

Для цитирования: Корякина О.В., Ковтун О.П., Сабитов А.У., Фечина Л.Г., Костромина П.Г., Михайловская С.И., Репакова А.В. Клинические и электронейромиографические признаки химиоиндуцированной полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 15–23. https://doi.org/10.17816/PED12315-23

Поступила: 14.04.2021 Одобрена: 18.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

Введение. В онкогематологии одной из актуальных проблем являются гемобластозы. Современные методы лечения при гемобластозах значительно улучшили прогноз. Однако применение химиотерапии сопровождается высокой частотой медикаментозных осложнений, в том числе связанных с нейротоксичностью. Присоединение неврологической симптоматики к основной клинической картине заболевания существенно усугубляет тяжесть состояния больного, влияет на прогноз и качество жизни. В статье представлена нейрофизиологическая характеристика химиоиндуцированной полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Цель исследования — сопоставить клиническую картину и нейрофизиологические признаки химиоиндуцированной полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Материалы и методы. Проведен анализ клинической картины с оценкой электронейромиографического (ЭНМГ) исследования у 21 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет на базе Областной детской клинической больницы Екатеринбурга в 2019–2020 гг.

Результаты. В исследуемой группе детей, по данным нейрофизиологического исследования, признаки периферической полиневропатии определялись на этапе индукционной химиотерапии практически у всех больных (95,2 %). Выявлено преобладание моторной аксональной невропатии малоберцовых нервов. При этом клинические проявления регистрировались у 25 % пациентов. В ходе динамического наблюдения в течение 4 мес. у всех детей с нейрофизиологическими признаками поражения периферических нервов появились соответствующие неврологические симптомы. По результатам ЭНМГ-исследования отмечалась отрицательная динамика. Увеличилась категория больных, имеющих смешанный вариант полиневропатии в 1,7 раза. У каждого третьего ребенка выявлено снижение амплитуды М-ответа и скорости распространения возбуждения по нервам.

Заключение. Полученные данные определяют необходимость проведения нейрофизиологических методов исследований в ранние сроки с целью определения групп высокого риска по формированию нейротоксических осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих химиотерапию, и своевременного назначения комплекса терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: химиотерапия; нейротоксичность; полиневропатия; электронейромиография; острый лейкоз.

CLINICAL AND ELECTROMYOGRAPHY CHARACTERISTICS OF CHEMOTHERAPY-INDUCED POLYNEUROPATHY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

© O.V. Koryakina [1], O.P. Kovtun [1], A.U. Sabitov [1], L.G. Fechina [2], P.G. Kostromina [2], S.I. Mikhailovskaya [2], A.V. Repakova [2]

[1] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

[2] Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

For citation: Koryakina OV, Kovtun OP, Sabitov AU, Fechina LG, Kostromina PG, Mikhailovskaya SI, Repakova AV. Clinical and electromyography characteristics of chemotherapy-induced polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):15-23. https://doi.org/10.17816/PED12315-23

Received: 14.04.2021 Revised: 18.05.2021 Accepted: 23.06.2021

Background. The Hemoblastoses are one of the urgent problems of oncohematology. Modern methods for the treatment of hemoblastoses have improved the prognosis significantly. However, the use of chemotherapy is accompanied by a high frequency of drug complications, including those associated with neurotoxicity. The addition of neurological symptoms to the main clinical picture of the disease significantly aggravates the patient's condition, affects the prognosis and quality to life. Aim. Compare clinical picture and neurophysiological signs of chemo-induced polyneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia.

Materials and methods. Neurological examination and electromyography (EMG), were conducted in 21 children aged 3 to 17 years in Regional Children Clinical Hospital of Yekaterinburg from 2019 to 2020.

Results. In the study group, the signs of peripheral polyneuropathy, were revealed in almost all patients receiving induction chemotherapy (95.2%) while clinical neurological symptoms were found in 25% patients. During a 4-month follow-up, all children with subclinical signs of peripheral nerve damage developed corresponding neurological symptoms. According to EMG, the number of patients with mixed polyneuropathy increased by 1.7 times. In every third child, the amplitude of the M-response and nerve conduction velocity, were decreased.

Conclusions. Therefore, neurophysiological examination should be performed at an early stage to identify high-risk groups for neurotoxic complications in children with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy as timely administration of therapeutic treatment is required.

Keywords: chemotherapy; neurotoxicity; polyneuropathy; electromyography; leukemia.

ВВЕДЕНИЕ

Гемобластозы входят в число самых распространенных онкогематологических заболеваний у детей. Согласно мировой статистике, частота встречаемости данной патологии составляет 3,3–4,7 на 100 тыс. детского населения. При этом отмечается значительное преобладание острого лимфобластного лейкоза, по данным различных авторов, до 75–85 %. Современные методы лечения пациентов с гемобластозами значительно улучшили прогноз, в настоящее время 5-летняя выживаемость достигает 90 %. Однако применение химиотерапии нередко связано с побочными эффектами, в том числе с нейротоксичностью. Возникновение неврологической симптоматики в основной клинической картине заболевания усугубляет тяжесть состояния больного и нередко способствует функциональным нарушениям, значительно влияя на качество жизни пациентов [7]. Для лечения при остром лимфобластном лейкозе активно используют винкристин, который является производным барвинка. Одно из частых нейротоксических осложнений при применении препарата — периферическая полиневропатия [8, 9]. Основные клинические признаки заболевания характеризуются отдельными расстройствами или сочетанием двигательных, сенсорных и вегетативных нарушений. Моторная невропатия проявляется в виде мышечной слабости, атрофии мышц, снижения или потери периферических глубоких сухожильных рефлексов. При тяжелом течении полиневропатии снижение диапазона движений ограничивает активность в повседневной жизни. Мышечная слабость в нижних конечностях определяет изменение походки. В верхних конечностях происходит нарушение захвата мелких предметов, возникают трудности при действиях по самообслуживанию. Чувствительные расстройства обыч-

но начинаются с дистальных отделов конечностей, симметрично по типу «перчаток» или «носков», распространяясь на проксимальные отделы. Нередко возникают парестезии по типу чувства «жжения», «покалывания» или боли, могут быть ощущения «онемения», что приводит к уменьшению объема движений пораженных конечностей [9, 10]. Ведущим методом диагностики периферической полиневропатии считается электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование, которое определяет локализацию, характер и степень поражения периферических нервов. Известно, что изменения ЭНМГ-параметров у пациентов детского возраста, получающих терапию винкристином, составляют по разным литературным данным до 90 % случаев [1–4, 6].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе большинство исследований посвящено изучению частоты встречаемости, структуры и клинической характеристики нейротоксических неврологических расстройств. В научной работе российских исследователей получены данные о распространенности нервно-мышечных осложнений у детей и подростков с гемобластозами, систематизирована клиническая картина. Предложена классификация химиоиндуцированной полиневропатии по степени тяжести при острых лейкозах и лимфомах, а также установлена ее электрофизиологическая характеристика. Проведено сравнение тяжести нервно-мышечных осложнений у пациентов в зависимости от длительности и интенсивности химиотерапии [4]. В одном из зарубежных исследований оценивалось нейротоксическое действие винкристина. У 71 % детей, получавших лечение, регистрировались неврологические расстройства. В своем исследовании авторы провели ранжирование нейротоксических осложнений в зависимости от их клинической выраженности [11].

В настоящее время, несмотря на активное изучение химиоиндуцированных осложнений, не определены прогностические параметры нейротоксических реакций, остаются нерешенными вопросы стандартизации ведения таких пациентов, что создает необходимость углубленного изучения данной проблемы.

Цель исследования — сопоставить клиническую картину и нейрофизиологические признаки химиоиндуцированной полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовал 21 пациент в возрасте от 3 до 17 лет с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом. Всем детям проводилось лечение согласно программной химиотерапии по протоколу ALL-MB-2015 на базе Областной детской клинической больницы Екатеринбурга в период 2019–2020 г. Протокол исследования включал осмотр невролога, электронейромиографию с оценкой моторных волокон n. tibialis (m. abductor hallucis), n. peroneus profundus (m. extensor digitorum brevis) и сенсорных волокон n. peroneus superficialis, n. suralis. Сравнительный анализ полученных данных исследуемой группы детей проводился с общепринятыми нормативными значениями [5]. В табл. 1 представлены соответствующие нормы по основным показателям электронейромиографии.

Для определения выраженности неврологического дефицита применяли шкалу NIS-LL, модифицированную с учетом детского возраста.

Первичное обследование выполнено на конечном этапе индукционной химиотерапии (исследование № 1). Нейрометаболическую терапию назначали детям, имеющим клинические неврологические проявления. Повторная оценка клинической и нейрофизиологической характеристики проведена через 4 мес. в период консолидирующего лечения (исследование № 2).

Статистическую обработку проводили вариационным методом с использованием программы Microsoft Excel, пакета программ Statistica for Windows, 6.0, Microsoft office Excel 2007 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент исследования возраст детей варьировал от 3 до 17 лет, средний возраст составил 9,0 ± 3,4 года. Среди всех возрастных групп преобладали дети младшего школьного возраста — 42,8 % ($n = 9$), количество детей дошкольного возраста и подростков было одинаково и составило по 38,6 % ($n = 6$) в каждой группе. При распределении больных по полу существенной разницы не выявлено, среди пациентов наблюдалось 47,6 % ($n = 10$) мальчиков и 52,4 % ($n = 11$) девочек.

При первичном обследовании по данным неврологического осмотра нарушения в двигательной сфере выявлены у 14,3 % детей ($n = 3$), у 9,5 % наблюдалось снижение мышечной силы и чувствительности ($n = 2$). Среди указанной группы больных снижение сухожильных рефлексов нижних конечностей определялось у 4 пациентов, что соответствовало 19,0 %. Оценку выраженности неврологического дефицита проводили с помощью шкалы NIS LL, результаты которой представлены в табл. 2.

Первичное ЭНМГ-исследование выполнялось всем детям на этапе индукционной химиотерапии. Несмотря на то что нарушения в неврологическом статусе наблюдались у 23,8 % ($n = 5$), в исследу-

Таблица 1 / Table 1

Нормативные значения показателей электронейромиографического исследования
Reference EMG values

Показатель / Value	m. AH / n. TS	m. EDB / n. PS	n. PS S	n. S
Амплитуда ответа, мВ/мкВ / Amplitude of the response, mV/mkV	>3,0	>3,5	5–30	5–30
Скорость распространения возбуждения, м/с / Nerve conduction velocity, m/sec.	>40	>40	>45	>45
Резидуальная латентность, мс / Residual latency, msec	<3,5	<3,5	–	–

Примечание. AH — мышца, приводящая большой палец стопы; EDB — короткий разгибатель пальцев; n. TS — большеберцовый нерв, n. PS – малоберцовый нерв; n. PS S — поверхностный малоберцовый нерв; n. S — икроножный нерв; амплитуда ответа, мВ — способность мышцы отвечать на раздражение; резидуальная латентность — временная задержка от момента стимуляции до возникновения возбуждения при стимуляции нерва в дистальной точке.
Note. AH – abductor halluces; EDB – extensor digitorum brevis; n. TS – tibial nerve; n. PS – peroneal nerve; n. PS S – superficial peroneal nerve; n. S – sural nerve; amplitude of the response, mV – muscle ability to respond to irritation; residual latency – time delay between when the stimulus is given to nerve excitation (with nerve stimulation at the distal point).

Таблица 2 / Table 2

Оценка неврологического дефицита у детей с острым лимфобластным лейкозом по шкале NIS LL на этапе индукционной химиотерапии, исследование № 1
Assessment of neurological deficits in children with acute lymphoblastic leukemia with the NIS LL scale at the stage of induction chemotherapy, study No. 1

Исследование № 1 / Study No. 1		Баллы Ср. зн. ± ст. откл. / Score Mean value ± Std. dev.
Мышечная сила / Muscle strength	сгибание бедра / hip flexion	0
	разгибание бедра / hip extension	0
	сгибание колена / knee flexion	0
	разгибание колена / knee extension	0
	сгибание голеностопного сустава / ankle flexion	0,1 ± 0,18
	разгибание голеностопного сустава / ankle extension	0,1 ± 0,18
	сгибание пальцев стопы / toe flexion	0,29 ± 0,49
	разгибание пальцев стопы / toe extension	0,29 ± 0,49
Рефлексы / Reflexes	коленный рефлекс / knee reflex	0,29 ± 0,49
	ахиллов рефлекс / ankle reflex	0,38 ± 0,62
Чувствительность / Sensitivity	тактильная чувствительность / tactile sensitivity	0,29 ± 0,49
	болевая чувствительность / pain sensitivity	0,19 ± 0,34
	вибрационная чувствительность / vibration sensitivity	0
	мышечно-суставное чувство / muscular-articular sensitivity	0

емой группе практически у всех пациентов — в 95,2 % случаев ($n = 20$) — выявлены изменения М-ответа и скорости распространения возбуждения (СРВ), что свидетельствует об аксональном или демиелинизирующем характере поражения нервных волокон. Полученные результаты соответствуют данным научной литературы, где указано, что для аксонопатий характерно отсроченное развитие клинических проявлений в виде сохранения мышечной силы и сухожильных рефлексов на ранней стадии поражения нервной ткани [5].

На рисунке представлено распределение по типам поражения нервных волокон и характеру изменений структур периферических нервов по результатам первичного ЭНМГ-исследования.

По данным ЭНМГ-исследования у всех пациентов был установлен полиневритический характер поражения. В подавляющем большинстве случаев, у 75 % детей ($n = 15$), встречалось двустороннее поражение периферических нервов, асимметричное нарушение выявлялось у 25,0 % больных ($n = 5$).

Таким образом, признаки поражения периферических нервов по данным ЭНМГ-исследования установлены у 20 пациентов. При этом у 17 из них зарегистрировано снижение уровня М-ответа, что составило 89,5 %. Изолированное нарушение скорости распространения возбуждения в исследуемой группе отмечено у 2 пациентов, что соответствует 10,5 % (табл. 3).



Рисунок. Распределение полиневропатий по типам поражения нервных волокон и характеру изменений периферических нервов у детей с острым лимфобластным лейкозом по результатам электронейромиографии на этапе индукционной химиотерапии

Figure. Distribution of polyneuropathies by types of damage to nerve fibers and the nature of changes in peripheral nerves in children with acute lymphoblastic leukemia according to the results of ENMG-test at the stage of induction chemotherapy

Таблица 3 / Table 3

Результаты электронейромиографического обследования детей с острым лимфобластным лейкозом, оценка моторных волокон на этапе индукционной химиотерапии ($M \pm m$), исследование № 1

Results of the ENMG-test of children with acute lymphoblastic leukemia, assessment of motor fibers at the stage of induction chemotherapy ($M \pm m$), study No. 1

Показатель / Value	m. AH правая сторона / right side	m. AH левая сторона / left side	m. EDB правая сторона / right side	m. EDB левая сторона / left side
Амплитуда ответа, мВ / Amplitude of the response, mV	7,0 ± 2,94	6,4 ± 3,35	2,4 ± 1,42	2,5 ± 1,57
Скорость распространения возбуждения, м/с / Nerve conduction velocity, m/sec.	49,2 ± 6,07	48,9 ± 6,0	45,9 ± 4,28	46,6 ± 6,15
Резидуальная латентность, мс / Residual latency, msec.	2,2 ± 0,94	2,1 ± 0,78	2,8 ± 1,29	2,9 ± 1,89

Примечание. AH — мышца, приводящая большой палец стопы; EDB — короткий разгибатель пальцев; амплитуда ответа, мВ — способность мышцы отвечать на раздражение; резидуальная латентность — временная задержка от момента стимуляции до возникновения возбуждения при стимуляции нерва в дистальной точке.

Note. AH – abductor halluces; EDB – extensor digitorum brevis; amplitude of the response, mV – muscle ability to respond to irritation; residual latency – time delay between when the stimulus is given to nerve excitation (with nerve stimulation at the distal point).

Таблица 4 / Table 4

Результаты электронейромиографического обследования детей с острым лимфобластным лейкозом, оценка сенсорных волокон на этапе индукционной химиотерапии (*M* ± *m*), исследование № 1

Results of the ENMG-test of children with acute lymphoblastic leukemia, assessment of sensory fibers at the stage of induction chemotherapy (*M* ± *m*), study No. 1

Показатель / Value	n. PS S правая сторона / right side	n. PS S левая сторона / left side	n. S правая сторона / right side	n. S левая сторона / left side
Амплитуда ответа, мкВ / Amplitude of the response, mkV	10,4 ± 5,6	8,5 ± 5,8	9,2 ± 5,04	11,2 ± 6,81
Скорость распространения возбуждения, м/с Nerve conduction velocity, m / sec.	49,9 ± 7,67	50,1 ± 6,59	46,0 ± 6,32	46,7 ± 6,5
Латентность, мс / Latency, msec.	1,7 ± 0,3	1,8 ± 0,4	2,3 ± 0,45	2,3 ± 0,51

Приложение. n. PS S — поверхностный малоберцовый нерв; n. S — икроножный нерв.
Note. n. PS S – superficial peroneal nerve; n. S – sural nerve.

Таблица 5 / Table 5

Оценка неврологического дефицита у детей с острым лимфобластным лейкозом по шкале NIS LL на этапе консолидирующей химиотерапии, исследование № 2

Assessment of neurological deficits in children with acute lymphoblastic leukemia with the NIS LL scale at the stage of consolidating chemotherapy, study No. 2

Исследование № 2 / Study No. 2		Баллы, ср. зн ± ст. откл / Score, Mean value ± Std. dev.
Мышечная сила / Muscle strength	сгибание бедра / hip flexion	0,29 ± 0,52
	разгибание бедра / hip extension	0,19 ± 0,34
	сгибание колена / knee flexion	0,57 ± 1,03
	разгибание колена / knee extension	0,43 ± 1,78
	сгибание голеностопного сустава / ankle flexion	1,24 ± 1,53
	разгибание голеностопного сустава / ankle extension	1,24 ± 1,53
	сгибание пальцев стопы / toe flexion	2,19 ± 1,26
	разгибание пальцев стопы / toe extension	2,1 ± 1,3
Рефлексы / Reflexes	коленный рефлекс / knee reflex	2,05 ± 0,28
	ахиллов рефлекс / ankle reflex	2,33 ± 0,54
Чувствительность / Sensitivity	тактильная чувствительность / tactile sensitivity	0,67 ± 0,95
	болевая чувствительность / pain sensitivity	0,57 ± 0,87
	вибрационная чувствительность / vibration sensitivity	0,38 ± 0,62
	мышечно-суставное чувство / muscular-articular sensitivity	0,48 ± 0,73

В табл. 4 представлены результаты ЭНМГ-исследования сенсорных нервных волокон, по которым установлено нарушение проведения у 47,3 % (*n* = 9) пациентов. По данным оценки неврологического статуса нарушение чувствительности было выявлено у 9,5 % (*n* = 2) обследуемых детей.

Второй этап исследования проводили после завершения индукционного курса химиотерапии, в период консолидирующего лечения. Исследование заключалось в повторной оценке неврологического статуса пациентов. У одного ребенка наблюдалось снижение мышечной силы до трех баллов в проксимальных отделах и до четырех баллов в дистальных отделах нижних конечностей, что привело к нарушению походки. В 14 случаях (66,7 %) выявлено снижение мышечной силы до четырех баллов в дистальных отделах нижних конечностей, проявляющееся затруднением подъема на носки и пятки. У всех больных отмечалось угнетение коленных и ахилловых сухожильных рефлексов. У всех детей также регистрировались жалобы на боли в нижних конечностях разной степени выраженности. При этом необходимо отметить, что нарушение тактильной и болевой чувствительности выявлены у 23,8 % (*n* = 5), а снижение вибрационной чувствительности и мышечно-суставного чувства у 9,5 % (*n* = 2) пациентов. В табл. 5 представле-

Таблица 6 / Table 6

Результаты электронейромиографического обследования детей с острым лимфобластным лейкозом, оценка моторных волокон на этапе консолидирующей химиотерапии (*M* ± *m*), исследование № 2
Results of the ENMG-test of children with acute lymphoblastic leukemia, assessment of motor fibers at the stage of consolidation chemotherapy (*M* ± *m*), study No. 2

Показатель / Value	m. AH правая сторона / right side	m. AH левая сторона / left side	m. EDB правая сторона / right side	m. EDB левая сторона / left side
Амплитуда ответа, мВ / Amplitude of the response, mV	7,6 ± 3,29	7,6 ± 3,73	2,2 ± 1,26	2,1 ± 1,27
Скорость распространения возбуждения, м/с Nerve conduction velocity, m/sec.	48,2 ± 3,2	48,5 ± 6,16	47,5 ± 6,08	45,3 ± 4,63

Таблица 7 / Table 7

Результаты электронейромиографического обследования детей с острым лимфобластным лейкозом, оценка сенсорных волокон на этапе консолидирующей химиотерапии (*M* ± *m*), исследование № 2
Results of the ENMG-test of children with acute lymphoblastic leukemia, assessment of sensory fibers at the stage of consolidation chemotherapy (*M* ± *m*), study No. 2

Показатель / Value	n. PS S правая сторона / right side	n. PS S левая сторона / left side	n. S правая сторона / right side	n. S левая сторона / left side
Амплитуда ответа, мкВ Amplitude of the response, mkV	11,8 ± 4,91	10,7 ± 6,95	11,2 ± 3,74	10,3 ± 5,79
Скорость распространения возбуждения, м/с Nerve conduction velocity, m/sec.	47 ± 4,61	47,9 ± 4,99	44,5 ± 4,06	44,3 ± 3,2

ны данные по неврологическому дефициту при повторном обследовании. Таким образом, было выявлено увеличение количества баллов по шкале NIS LL при оценке неврологического статуса у детей в динамике в период консолидирующей химиотерапии.

При анализе ЭНМГ-исследования в динамике по типам поражения нервных волокон и характеру изменений периферических нервов в 45,0 % случаев ($n = 9$) выявлялась моторная аксональная полиневропатия, у 35,0 % ($n = 7$) — моторно-сенсорная аксональная полиневропатия, с одинаковой частотой — 10,0 % ($n = 2$) — моторно-сенсорная демиелинизирующая и сенсорная полиневропатии.

Таким образом, при динамическом проведении ЭНМГ-исследования отмечалось присоединение повреждения сенсорных волокон у 3 пациентов, которые имели поражение моторных волокон при первичном исследовании. У одного больного с признаками сенсорной полиневропатии выявлялось дополнительное вовлечение моторных волокон. В одном случае наблюдалась положительная динамика, у ребенка с моторно-сенсорной полиневропатией определялось восстановление сенсорного типа нервных волокон.

При сравнительном анализе показателей ЭНМГ-исследования № 2 с данными первичного обследования у 20,0 % детей ($n = 4$) наблюдалась положительная динамика, которая проявлялась повышением амплитуды М-ответа и СРВ, без нормализации вышеперечисленных параметров. У 50,0 % пациентов ($n = 10$) существенной динамики не отмечалось, при этом у 6 детей сохранялись отклонения в неврологическом статусе. У оставшихся 30,0 % ($n = 6$) регистрировалась отрицательная динамика по данным ЭНМГ в виде снижения амплитуды М-ответа и СРВ, преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей (табл. 6, 7).

В целом, при сравнении данных клинической картины и результатов ЭНМГ-исследования через 4 мес. на этапе консолидирующей химиотерапии было выявлено соответствие неврологических проявлений и результатов инструментального обследования.

Таким образом, у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих химиотерапию, на этапе индукционного лечения, отмечены признаки периферической полиневропатии в 95,2 % случаев ($n = 20$) при проведении ЭНМГ-исследования. При этом тип поражения нервных волокон и характер изменений периферических нервов был представлен в разных вариантах с преобладанием моторной аксональной невропатии малоберцовых нервов, которая установлена у 55,0 %

($n = 11$) пациентов. По данным анализа клинической картины и результатов ЭНМГ-исследования у 75,0 % детей ($n = 15$) выявлены субклинические изменения периферических нервов. Неврологические проявления отмечались только в 25,0 % случаев ($n = 5$) преимущественно в виде нарушений со стороны двигательной сферы.

В течение 4 мес. динамического наблюдения у всех пациентов с установленными субклиническими признаками поражения периферических нервов появились соответствующие неврологические симптомы. По данным повторного ЭНМГ-исследования отмечалось увеличение категории пациентов, имеющих признаки моторно-сенсорной полиневропатии в 1,7 раза. При сравнительном анализе показателей ЭНМГ практически у каждого третьего ребенка (30,0 %, $n = 6$) регистрировалась отрицательная динамика в виде снижения амплитуды М-ответа и СРВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности химиоиндуцированной полиневропатии у детей с острым лимфобластным лейкозом. Начальные субклинические признаки повреждения периферических нервов выявлялись по данным ЭНМГ-исследования практически у всех пациентов на конечном этапе индукционной химиотерапии с последующим присоединением клинических проявлений и нарастанием поражения нервных волокон. Соответственно для раннего выявления изменений со стороны периферической нервной системы у детей, получающих химиотерапию, возникает необходимость проведения нейрофизиологического обследования в доклинический период с целью определения группы риска по формированию клинических неврологических расстройств и своевременного назначения комплекса лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.И., и др. Периферические полиневропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 105–109. [Vatutin NT, Sklyannaya EV, El'-Khatib MI, et al. Peripheral polyneuropathies induced by various chemotherapeutic agents: current state of the problem *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016;61(2):105-106. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109
2. Делягин В.М., Сердюк О.А., Корепанова Е.А., Мякишева Т.А. Состояние нервно-мышечного аппарата у детей на фоне химиотерапии по данным электрофункциональных методов исследования // Практическая медицина. – 2014. – № 3. – С. 85–89. [Delyagin VM, Serdyuk OA, Korepanova EA, Myakisheva TA. The condition of the neuromuscular apparatus in children with the previous chemotherapy chemotherapy according to the data of electro-functional research methods. *Practical Medicine*. 2014;(3):85-89. (In Russ.)]
3. Ковражкина Е.А. Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 6. – С. 22–25. [Kovrazhkina EA. Axonal polyneuropathies: pathogenesis and treatment. *Journal of Neurology and Psychiatry Korsakov SS*. 2013;113(6):22-25. (In Russ.)]
4. Политова Е.А., Заваденко Н.Н., Румянцев А.Г. Нервно-мышечные расстройства при терапии острых лейкозов и лимфом // Онкогематология. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 24–31. [Politova EA, Zavadenko NN, Rumyantsev AG. Neuromuscular disorders in acute leukemia and lymphoma treatment. *Oncohematology*. 2013;8(4):24-31. (In Russ.)]
5. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография для практических неврологов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Sanadze AG, Kasatkina LF. Klinicheskaya elektromiografiya dlya prakticheskikh nevrologov. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
6. Шарипова М.Г., Смирнов Д.С., Якупов М.Р., Спичак И.И. Химиоиндуцированная полинейропатия у детей с онкологической патологией // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2016. – № 1. – С. 53–61. [Sharipova MG, Smirnov DS, Yakupov MR, Spichak II. Khimioindutsirovannaya polineyropatiya u detey s onkologicheskoy patologiey. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2016;1:53-61. (In Russ.)]
7. Bjornard KL. Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(10):744-754. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30236-0
8. Madsen ML, Due H, Ejskjær N, et al. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: A systematic review. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2019;84(3): 471-485. DOI: 10.1007/s00280-019-03884-5
9. Mora E, Smith EM, Donohoe C, Hertz DL. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Am J Cancer Res*. 2016;6(11):2416-2430.
10. Gilchrist LS, Marais L, Tanner L. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Support Care Cancer*. 2014;22(2): 359-366. DOI: 10.1007/s00520-013-1981-6
11. Guram S, Richards E, Messahel B. Investigating vincristine neurotoxicity in paediatric haematology/oncology patients: A role for genotyping. *Archives of Disease in Childhood*. 2016;101: A15.

◆ Информация об авторах

Оксана Валерьевна Корякина — канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. E-mail: koryakina09@mail.ru

Ольга Петровна Ковтун — д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, ректор. Кафедра поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. E-mail: usma@usma.ru

Алебай Усманович Сабитов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии, проректор. Кафедра инфекционных болезней и клинической иммунологии. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия. E-mail: postdiplom@usma.ru

Лариса Геннадьевна Фечина — канд. мед. наук, заместитель главного врача по онкологии и гематологии. Центр детской онкологии и гематологии. ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия. E-mail: fechinalg@mis66.ru

Полина Геннадьевна Костромина — врач-невролог. Неврологическое отделение. ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия. E-mail: chusovitina.polina@mail.com

Светлана Ивановна Михайловская — заведующая отделением функциональной диагностики. ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия. E-mail: tuss166@yandex.ru.

Анна Викторовна Репакова — врач функциональной диагностики. ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Россия. E-mail: koryakina09@mail.ru.

◆ Information about the authors

Oksana V. Koryakina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics. Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: koryakina09@mail.ru

Olga P. Kovtun – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector. Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics, Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining. Ural State Medical University. Ekaterinburg, Russia. E-mail: usma@usma.ru

Alebai U. Sabitov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Prorector. Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology. Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: postdiplom@usma.ru

Larisa G. Fechina – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology. Center for Pediatric Oncology and Hematology. Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: fechinalg@mis66.ru

Polina G. Kostromina – neurologist. Neurological Department. Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: chusovitina.polina@mail.com

Svetlana I. Mikhailovskya – Head of the Department of Functional Diagnostics. Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: tuss166@yandex.ru.

Anna V. Repakova – functional diagnostics doctor, Department of Functional Diagnostics. Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia. E-mail: koryakina09@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/PED12325-30

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПЕРМСКОМ КРАЕ

© Ю.М. Томилина [1], Г.В. Чистоусова [2], Л.В. Софронова [1]

[1] Государственное бюджетное учреждение высшего профессонального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия;
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь, Россия

Для цитирования: Томилина Ю.М., Чистоусова Г.В., Софронова Л.В. Результаты лечения детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников, проживающих в Пермском крае // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 25–30. https://doi.org/10.17816/PED12325-30

Поступила: 14.04.2021 Одобрена: 20.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

Введение. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний. Около 90 % всех детей с ВДКН имеют недостаточность фермента 21-гидроксилазы, который необходим для синтеза глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Сольтеряющая форма ВДКН формируется при дефиците и глюкокортикоидов, и минералокортикоидов. Отсутствие лечения при данной форме приводит к гибели ребенка уже в младенчестве, а потому раннее выявление и начало лечения чрезвычайно важно.

Цель исследования: изучить клинические особенности течения заболевания и оценить эффективность лечения детей с сольтеряющей формой ВДКН в Пермском крае.

Материалы и методы. Проведен анализ клинических особенностей течения заболевания у 40 детей с сольтеряющей формой ВДКН, проживающих в Пермском крае. Для оценки адекватности подобранной терапии были проанализированы клинические проявления: тяга к соленой пище, гиперпигментация кожных покровов, гирсутизм, нарушение роста и другие симптомы, а также показатели электролитного баланса, уровень 17-гидроксипрогестерона, адренокортикотропного гормона, ренина.

Результаты и обсуждение. Несмотря на современные возможности диагностики и лечения при ВДКН, полной компенсации заболевания удается добиться далеко не во всех случаях. Почти у всех обследованных детей встречались либо симптомы недостаточности заместительной терапии, либо признаки передозировки. У ряда детей, не имеющих клинических проявлений заболевания, были выявлены отклонения в гормональном профиле.

Выводы. В ходе нашего исследования установлено, что для детей младшего возраста характерны симптомы передозировки глюко- или минералокортикоидами, а также частое возникновение сольтеряющих кризов на фоне присоединения интеркуррентных заболеваний, тогда как для детей подросткового возраста актуальны проблемы, связанные с недостаточной дозой глюкокортикоидных препаратов. Существенные трудности терапии детей с ВДКН также связаны с коротким действием гидрокортизона (Кортефа®). Один из способов решения этих проблем — организация школы для родителей детей, больных ВДКН. Создание мотивации, объяснение принципов лечения и важности регулярного приема препаратов, а также объяснение алгоритма действий при неотложных состояниях — важный шаг в достижении компенсации заболевания.

Ключевые слова: сольтеряющая форма врожденной дисфункции коры надпочечников; основные клинические проявления; гиперандрогения; электролитные нарушения; причины декомпенсации.

THE RESULTS OF THERAPY OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN CHILDREN IN PERM REGION

© Yu.M. Tomilina [1], G.V. Chistousova [2], L.V. Sofronova [1]

[1] Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;
[2] Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russia

For citation: Tomilina YuM, Chistousova GV, Sofronova LV. The results of therapy of congenital adrenal hyperplasia in children in Perm Region. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(3):25-30. https://doi.org/10.17816/PED12325-30

Received: 14.04.2021 Revised: 20.05.2021 Accepted: 23.06.2021

Background. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders. About 90% of all children with CAH have 21-hydroxylase deficiency which is required for the synthesis of glucocorticoids and mineralocorticodes. The salt-wasting form of CAH develops with a deficiency of both types of hormones. This form of CAH results in infant death if not treated, therefore early disease detection and start of treatment are very important.

Aim of research is to study the clinical features of the course of the disease and evaluate the treatment efficacy of children with salt-wasting form of CAH in the Perm region.

Materials and methods. We conducted an analysis of the clinical features of the salt-wasting form of CAH in 40 children of the Perm region. To evaluate the treatment efficacy following symptoms were analyzed: salty food craving, hyperpigmentation of skin, hirsutism, delayed or accelerated growth, etc. and parameters of water-electrolytic balance, the level of 17-hydroxyprogesterone, adrenocorticotropic hormone, renin.

Results and discussion. Despite the modern possibilities of diagnosing and treating CAH, the complete control of the disease can't be achieved in all children. Almost all the children examined had either symptoms of replacement therapy failure or overdose symptoms. Hormonal imbalance disorders were performed by a few children without any symptoms of the disease.

Conclusion. During our research we concluded that young children often have issues with an overdose of hormonal drugs and frequent occurrence of salt-wasting crises against the background of associated diseases, while for teenagers, problems associated with an insufficient dose of glucocorticoid drugs are relevant. Also, significant difficulties in the treatment of children with CAH are associated with the short action of hydrocortisone. One way to solve these problems is to organize a school for parents of children with CAH. Creating motivation, explaining the principles of treatment and importance of regular taking of drugs, as well as algorithm in medical emergency is an important step in achieving control for the disease.

Keywords: salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia; hyperandrogenism; main clinical manifestations; electrolyte imbalance; reasons of decompensation.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, обусловленных врожденным нарушением стероидогенеза вследствие дефицита ферментативных систем.

Около 90 % всех детей с ВДКН имеют дефицит фермента 21-гидроксилазы (мутация в гене *CYP21*) и менее 10 % — дефицит 11β-гидроксилазы (дефект в гене *CYP11B1*). Остальные формы встречаются крайне редко [5, 9]. Недостаток 21-гидроксилазы вызывает дефицит глюкокортикостероидов (ГКС) и минералокортикоидов, реже — дефицит только глюкокортикоидов. Компенсаторная гиперстимуляция коры надпочечников адренокортикотропным гормоном (АКТГ) приводит к переизбытку андрогенов и предшественников синтеза кортизола — 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-прогестерона) [1, 3, 7, 10]. В зависимости от выраженности снижения активности 21-гидроксилазы выделяют 3 формы заболевания: простую или вирильную, сольтеряющую и стертую или неклассическую [6, 4, 10]. При сольтеряющей форме определяющую роль в клинике заболевания играет дефицит альдостерона и возникающие на этом фоне сольтеряющие кризы, которые при отсутствии лечения могут привести к летальному исходу уже в младенчестве. При вирильной — клиника обусловлена гиперпродукцией андрогенов на фоне низкого уровня кортизола. При неклассической форме дефицит фермента не выраженный, поэтому клиника имеет стертый характер. Для сольтеряющей и вирильной форм ВДКН характерно нарушение формирования наружных половых органов (НПО) у девочек, проявляющееся вирилизацией разной степени выраженности. У мальчиков при рождении встречается макрогенитосомия, однако на нее, как правило, не обращают внимания.

В России ВДКН среди детей встречается с частотой 1 : 9500 [1, 5, 6]. К концу 2019 г. в Пермском крае на учете с диагнозом ВДКН состояло 122 ребенка.

С марта 2006 г. в России введен неонатальный скрининг, в ходе которого исследуется уровень в крови 17-ОН-прогестерона. Данное исследование позволяет выявлять детей с ВДКН уже в первые дни жизни, но считается неэффективным при неклассической, а в некоторых случаях и при вирильной форме [2, 6, 9]. На сегодняшний день наиболее информативным методом в отношении всех форм ВДКН является молекулярно-генетическое исследование методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции для обнаружения точечных мутаций в гене *CYP21* [9]. Однако пока этот метод доступен лишь в крупных эндокринологических центрах.

Единственный возможный способ коррекции гормональных нарушений при ВДКН — это заместительная гормональная терапия глюкокортикоидами и минералкортикоидами. Девочкам с признаками вирилизации НПО показана феминизирующая пластика, сроки проведения которой определяются в зависимости от степени вирилизации [8]. В дальнейшем требуется постоянно контролировать адекватность подобранной терапии и изменять дозу гормональных препаратов в зависимости от возраста и массы тела ребенка. Кроме того, дозировка должна быть скорректирована на фоне интеркуррентных заболеваний.

Цель исследования — изучить клинические особенности течения заболевания и оценить эффективность лечения детей с сольтеряющей формой ВДКН, проживающих в Пермском крае.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы истории болезни 40 детей в возрасте от 1 до 15 лет (6,6 ± 3,8 года) с сольтеряющей формой ВДКН, находившихся на лечении в отделении эндокринологии КДКБ в 2017–2019 гг. Под наблюдением находились 23 девочки и 17 мальчиков. Диагноз ВДКН установлен по результатам неонатального скрининга у 38 пациентов и у двух мальчиков, родившихся до введения скрининга, — заподозрен на основании клинических проявлений сольтеряющего криза, возникшего в первый месяц жизни. По экстренным показаниям госпитализированы 7 детей, остальные 33 ребенка поступили в плановом порядке. Молекулярно-генетическое обследование в лаборатории генетики моногенных заболеваний «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России проведено 11 детям.

Для оценки адекватности подобранной терапии были проанализированы клинические проявления: тяга к соленой пище, гиперпигментация кожных покровов, гирсутизм, нарушение роста и другие симптомы, и лабораторные показатели: уровень калия и натрия сыворотки крови и их соотношение, содержание в сыворотке крови 17-ОН-прогестерона, АКТГ, ренина.

Средний возраст пациентов, а также средние дозы препаратов представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm \delta$). Показатели, характеризующие качественные признаки, определяли в процентах. Для статистического анализа данных использовали программу Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети с первых недель жизни получали гормональную терапию, что предотвратило формирование сольтеряющего криза в дебюте заболевания. С целью коррекции дефицита глюкокортикоидов назначали Кортеф® (таблетированная форма гидрокортизона) в дозе от 5,7 до 19,23 мг/м^2 в сутки (12,41 ± 3,38 мг/м^2 в сутки). Дефицит минералокортикоидов корригировали Кортинеффом (флудрокортизон — препарат с минералокортикоидной активностью) в дозе от 25 до 150 мкг/сут (74,46 ± 33,10 мкг/сут). Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, рекомендуемая доза Кортефа — 10–15 мг/м^2 в сутки, Кортинеффа — 50–150 мкг/сут [5]. Превышение рекомендуемой дозы Кортефа отмечено у 7 человек (17,5 %), дозы ниже предписанных получали 10 пациентов (25 %). Недостаточная доза Кортинеффа (менее 50 мкг/сут) была назначена 5 детям (12,5 %).

В связи с декомпенсацией заболевания на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) были госпитализированы 7 пациентов, у трех из них имела место рвота от 1 до 8 раз в сутки, у пяти — жидкий стул, у большинства — признаки обезвоживания. У всех детей выявлены выраженные нарушения электролитного баланса: гиперкалиемия, гипонатриемия, соотношение калий/натрий от 1 : 29 до 1 : 20. У двух отмечено повышение АКТГ (215–294 пг/мл) и 17-ОН-прогентерона (76,3–123 нмоль/л), у пяти — повышение ренина: 62,7–336 МЕ/л. Отчетливых нарушений гормонального профиля не выявлено у двух пациентов.

До приезда бригады скорой помощи большинство родителей не меняли дозы гормональных препаратов, лишь двум детям на фоне резкого ухудшения состояния был введен Солу-Кортеф®. В стационаре Солу-Кортеф (инъекционная форма гидрокортизона) был назначен шести детям. Средний возраст данной группы детей 3,7 ± 1,9 года.

В плановом порядке поступили 33 ребенка. Полная компенсация без значимых клинико-лабораторных проявлений имела место лишь у 7 из них. У 5 детей выявлены лабораторные отклонения в виде повышения АКТГ, 17-ОН-прогестерона и ренина, хотя жалоб они не предъявляли.

Клинические признаки повышенного уровня андрогенов в различном сочетании имели место у 11 детей: гиперпигментация у 9 детей (27,3 %), гирсутизм — у 3 (9,1 %), угревая сыпь у 2 (6 %), признаки ложного преждевременного полового развития (ППР) у одного мальчика (3 %). Опережение костного возраста более чем на 2 года и некоторое ускорение темпов роста впервые годы жизни с последующим замедлением к пубертатному возрасту выявлено у 8 пациентов (24,2 %).

Гиперандрогения подтверждалась повышенным содержанием в крови 17-ОН-прогестерона у всех детей (от 46,6 до 202,5 нмоль/л), АКТГ у 9 человек (от 104 до 845 пг/мл), тестостерона у 2 девочек (10,4 и 11,5 нмоль/мл). Данные нарушения встречались в основном у детей пубертатного возраста, средний возраст — 10,7 ± 2,8 года, что, возможно, связано с несвоевременной коррекцией доз гормональных препаратов по мере взросления детей.

Тягу к соленой пище испытывали 6 детей (18 %). У одной девочки была выявлена гипонатриемия на фоне нормального уровня калия и соотношения электролитов. Нарушение соотношения K^+ и Na^+ отмечено у 5 детей — от 1 : 27 до 1 : 23. У всех детей выявлено повышение ренина от 50,0 до 313,8 мМЕ/л, что является признаком недостаточности заместительной терапии минералокортикоидами. Доза Кортинеффа у этих детей — от 25 до 100 мкг. Средний возраст данной группы детей — 6,1 ± 2,8 года.

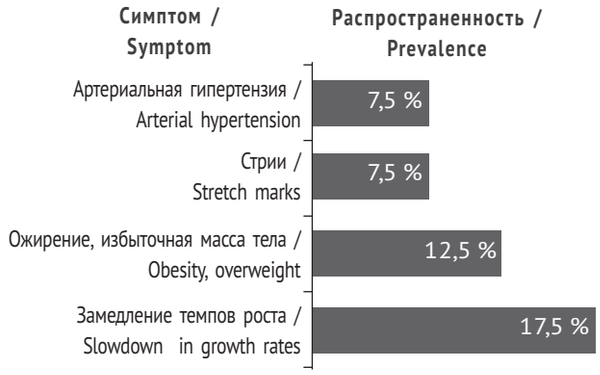


Рис. 1. Основные клинические проявления передозировки глюкокортикостероидов у 33 пациентов с сольтеряющей формой дисфункции коры надпочечников, госпитализированных в плановом порядке

Fig. 1. The main clinical manifestations of glucocorticoid drugs overdose in 33 patients with Congenital adrenal hyperplasia hospitalized on a planned basis

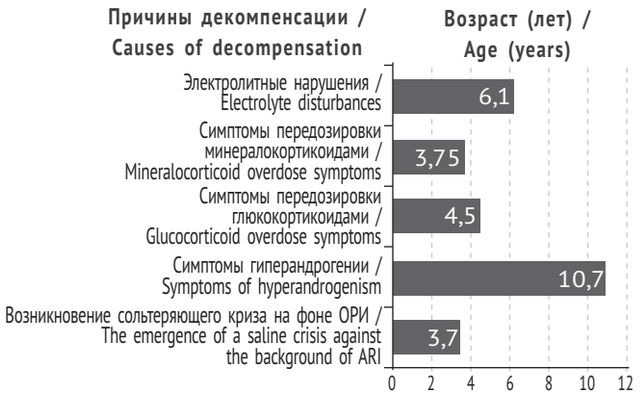


Рис. 2. Средний возраст детей, имеющих различные причины декомпенсации ВДКН, поступивших в плановом и экстренном порядке. ОРИ — острая респираторная инфекция

Fig. 2. The average age of children with various causes for the decompensation of CAH, admitted in a planned and emergency manner. ARI — acute respiratory infection

Симптомы передозировки препаратами ГКС наблюдались у 9 пациентов (27 %). У 7 детей отмечалось замедление темпов роста, у одной девочки выявлена избыточная масса тела и у 4 — ожирение от 1-й до 3-й степени, у 3 детей внизу живота, на внутренней поверхности плеч и на бедрах были стрии. У 3 детей наблюдалось повышение артериального давления (рис. 1). Клинические проявления подтверждены лабораторными данными: у 6 детей отмечалось снижение АКТГ (менее 8,7 пг/мл). У этих же детей 17-ОН-прогестерон был на нижней границе нормы (целевой уровень 17-ОН-прогестерона — верхняя граница нормы или немного выше).

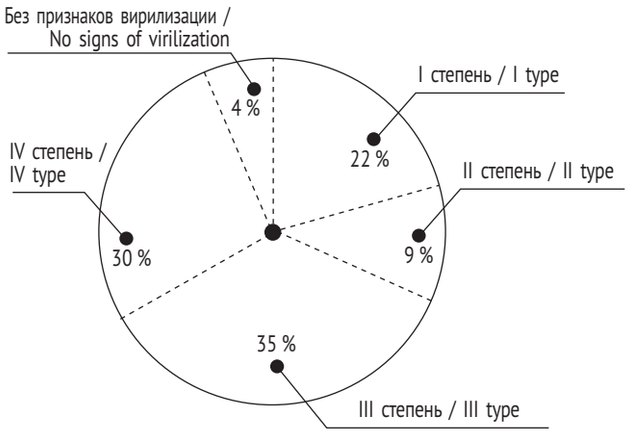


Рис. 3. Вирилизация наружных гениталий у 23 девочек, участвовавших в данном исследовании (процентное соотношение различных степеней вирилизации)

Fig. 3. Virilization of the external genitals in 23 girls participating in this study (percentage of different degrees of virilization)

Резкое подавление ренина отмечено у 3 детей. У одной девочки 3 лет 9 месяцев выявлена гипокалиемия, что может быть признаком передозировки минералокортикоидов.

До госпитализации дети получали Кортеф в дозе от 10,7 до 19,23 мг/м^2 в сутки, Кортинефф — от 37,5 до 50,0 мкг/сут. Симптомы передозировки препаратами выявлялись в основном у детей дошкольного возраста (средний возраст — 4,5 ± 1,2 года).

На рис. 2 представлены основные причины декомпенсации заболевания и распределение данных причин по возрастным группам.

Нарушение строения НПО отмечалось у 22 из 23 девочек. Из них у 5 выявлена вирилизация I степени (гипертрофия клитора без изменения входа во влагалище или незначительным его сужением); у двух — II степени (гипертрофия клитора, недоразвитие половых губ, их частичное сращение, воронкообразное сужение входа во влагалище); у 8 — III степень (гипертрофия клитора с урогенитальным синусом); у 7 — IV степень (урогенитальный синус, открывающийся у основания клитора, частичное сращение половых губ). Степень V вирилизации (сращение половых губ с образованием подобия мошонки и открытием уретры на верхушке гипертрофированного клитора) не встречалась (рис. 3).

Как видно на рис. 3, у 74 % девочек вирильный синдром был отчетливо выражен (II–IV степень вирилизации), то есть внимательный осмотр гениталий в большинстве случаев позволяет заподозрить ВДКН у девочек уже в первые часы жизни.

Феминизирующая пластика была проведена 19 девочкам (у 16 — первый этап, у 2 — два эта-

па оперативного лечения, и одной девочке проводили только резекцию клитора). Двум пациенткам оперативное лечение планируется. Родители одной девочки (4 года) отказываются от проведения феминизирующей пластики.

Таким образом, в настоящее время благодаря использованию неонатального скрининга первичная диагностика сольтеряющей формы ВДКН осуществляется своевременно, однако последующая коррекция доз ГКС, необходимая по мере взросления ребенка, часто вызывает сложности.

Выраженная декомпенсация заболевания, требующая экстренной госпитализации, обычно обусловлена присоединением респираторных инфекций на фоне недостаточной коррекции доз гормональных препаратов и дефицита минералокортикоидов. Чаще подобная ситуация встречается у детей раннего и дошкольного возраста.

Поскольку с возрастом потребность в минералокортикоидах у детей снижается, у старших пациентов, особенно у подростков, недостаточная компенсация, нередко протекающая без отчетливых клинических проявлений, в большинстве случаев обусловлена неадекватной дозой глюкокортикоидов.

По нашим данным, менее чем у четверти пациентов, госпитализированных в плановом порядке, не было выявлено клинических проявлений заболевания.

Активный рост ребенка требует постоянной коррекции и контроля доз кортикостероидов, что не всегда осуществляется своевременно. В результате неадекватной заместительной терапии появляются признаки передозировки или же симптомы гиперандрогении на фоне недостаточного подавления андрогенпродуцирующей функции надпочечников.

Затрудняет проведение заместительной терапии отсутствие пролонгированных форм гормонов, поскольку трехкратный прием Кортефа провоцирует частые пропуски очередной дозы. Возникают «окна», когда в организме нет должного уровня глюкокортикоидов, что приводит к усиленному выбросу АКТГ, стимуляции коры надпочечников и активному синтезу андрогенов. Гиперандрогения провоцирует прогрессирование костного возраста, раннее закрытие зон роста и последующую низкорослость. При увеличении дозы и последующем регулярном приеме препаратов, возникает передозировка глюкокортикоидами, которая также ведет к раннему закрытию зон роста.

ВЫВОДЫ

В периоды кажущегося благополучия у значительной части пациентов имеются признаки недостаточной компенсации заболевания, обусловленные неадекватной дозировкой кортикостероидов. В ходе нашего исследования установлено, что для детей младшего возраста характерны симптомы передозировки кортикостероидов, а также частое возникновение сольтеряющих кризов на фоне присоединения интеркуррентных заболеваний.

Для детей подросткового возраста наиболее актуальной причиной декомпенсации становится недостаточная доза глюкокортикоидных препаратов и признаки гиперпродукции андрогенов.

Существенные трудности терапии детей с ВДКН связаны с коротким действием гидрокортизона (Кортефа) и необходимостью назначать его в 3 приема. Недостаточная комплаентность семьи приводит к пропускам очередных приемов гормонов, что затрудняет подбор адекватных доз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринова В.Г., Башнина Е.Б., Берсенева О.С., и др. Эндокринные заболевания детей и подростков. Под ред. Башниной Е.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – С. 196–210, 213–236. [Barinova VG, Bashnina EB, Berseneva OS, et al. Endokrinnye zabolevaniya detej i podrostkov. Bashnina EA, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 196–210, 213–236 (In Russ.)]
2. Баишева А.Р., Алексеева С.Н., Аргунова Е.Ф., и др. Результаты неонатального скрининга на адреногенитальный синдром у детей в Республике Саха (Якутия) за 10 лет // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 104–107. [Baisheva AR, Alekseeva SN, Argunova EF, et al. Rezul'taty neonatal'nogo skrininga na adrenogenital'nyj sindrom u detej v Respublike Sakha (Yakutia) za 10 let. *Yakut Medical Journal*. 2017;3: 104-107. (In Russ.)]
3. Бурцева Т.Е., Сыдыкова Л.А., Слепцова С.С., и др. Врожденная гиперплазия коры надпочечников у детей и взрослых: эпидемиология, клиника, генетические и гормональные маркеры. Учебное пособие. – Якутск: Ситим-медиа. 2018. – С. 68. [Burceva TE, Sydykova LA, Slepcova SS, et al. Vrozhdennaya giperplaziya kory nadpochechnikov u detej i vzroslyh: epidemiologiya, klinika, geneticheskie i gormonal'nye markery. Uchebnoe posobie. Yakutsk: Sitim-media; 2018. P. 68 (In Russ.)]
4. Генри М., Кроненберг., Мелмед Шломо., и др. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Перевод с анг., под ред. акад. РАН и РАМН Дедова И.И., чл.-кор. РАМН Мельниченко Г.А. – М.: Рид Элсивер, 2010. – С. 100–118. [Genri M, Kronenberg, Melmed Shlomo, et al. Williams textbook of endocrinology. Diseases of the adrenal cortex and endocrine arterial hypertension. Translated from English and edited by Acad. RAS and RAMS Dedova II,

Corresponding Member. RAMS Melnichenko G.A. Moscow: Rid Elsiver; 2010. P. 100-118. (In Russ.)]
5. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 41–50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):41-50. (In Russ.)] DOI 10.14341/probl201460242-50
6. Лисс В.Л., Скородок Ю.Л., Плотникова Е.В., и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Под ред. проф. Шабалова Н.П. Учебное пособие. 4 изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – С. 157–160. [Liss VL, Skorodok YL, Plotnikova EV, et al. Diagnostika i lechenie endokrinnyh zabolevanij u detej i podrostkov. Shabalov NP, ed. Uchebnoe posobie, 4 izd. Moscow: MEDpress-inform; 2018. P. 157-160. (In Russ.)]
7. Плотникова Е.В., Скородок Ю.Л., Нагорная И.И., и др. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (Адреногенитальный синдром). Учебно-методическое пособие. 3-е изд. испр. и доп. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 6–7. [Plotnikova EV, Skorodok Yu.L., Nagornaya I.I., et al. Vrozhdennaya giperplaziya kory nadpochechnikov (Adrenogenital'nyj sindrom). Uchebno-metodicheskoe posobie. 3 izd., ispr. i dop. Saint Petersburg; 2019. P. 6-7. (In Russ.)]
8. Ширяев Н.Д., Каганцов И.М., Сизонов В.В. Нарушения половой дифференцировки: состояние проблемы через 15 лет после Чикагского консенсуса // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 3. – С. 70–80. [Shiryaev ND, Kagancov IM, Sizonov VV. Disorders of sex differentiation: state of the problem 15 years after the Chicago consensus. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(3):70-80. (In Russ.)] DOI: 10.14341/probl12514
9. Speiser PW, Arlt W, Auchus Richard J, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11): 4043-4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865
10. Podgórski R, Aebisher D, Stompor M, et al. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochimica Polonica*. 2018;65(1):25-33. DOI: 10.18388/abp.2017_2343

◆Информация об авторах

Юлия Михайловна Томилина — ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии. ГБУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия. E-mail: yoohoo.95@mail.ru

Галина Витальевна Чистоусова — заведующий отделением детской эндокринологии. ГБУ здравоохранения Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь, Россия. E-mail: Chistousova60@mail.ru

Людмила Васильевна Софронова — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии. ГБУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия. E-mail: pediatr-17@mail.ru

◆Information about the authors

Yulia M. Tomilina – Resident doctor, Department of Pediatrics with a course of outpatient pediatrics. Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: yoohoo.95@mail.ru

Galina V. Chistousova – Head of Department of pediatric endocrinology. Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russia. E-mail: Chistousova60@mail.ru

Ludmila V. Sofronova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med), Professor, Department of Pediatrics with a course of outpatient pediatrics. Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: pediatr-17@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12331-41

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХ ТИРОИДИТ ХАСИМОТО, С ПОМОЩЬЮ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

© П.А. Соболевская [1], А.Н. Гвоздецкий [2], В.И. Утехин [1, 3], Е.В. Ефимова [1], С.Р. Куварзин [1], Т.В. Федоткина [1, 3], Л.П. Чурилов [1, 4]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

[4] Федеральное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Соболевская П.А., Гвоздецкий А.Н., Утехин В.И., Ефимова Е.В., Куварзин С.Р., Федоткина Т.В., Чурилов Л.П. Экспериментальное моделирование поведенческих нарушений, сопровождающих тироидит Хасимото, с помощью специфических иммуноглобулинов // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 31–41. https://doi.org/10.17816/PED12331-41

Поступила: 07.04.2021 Одобрена: 11.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

Среди проявлений аутоиммунного тироидита Хасимото встречаются и различные психо-неврологические нарушения. Более столетия известно о психо-неврологических нарушениях, ассоциированных с гипотирозом, однако наряду с этим существуют и расстройства психики у больных тиропатиями, развивающиеся на фоне эутироидного состояния. В 1966 г. была впервые описана энцефалопатия Хасимото, патогенез и четкие дифференциально-диагностические критерии которой до сих пор не определены. В данной статье описывается экспериментальное исследование на лабораторных мышах с интрацеребровентрикулярным стереотаксическим введением иммуноглобулинов G, выделенных от пациентов с аутоиммунным тироидитом и коморбидными депрессией или шизофренией. Контролем служили животные, получавшие поликлональные иммуноглобулины G здоровых доноров. В эксперименте были проведены поведенческие тесты, которые выявили особенности и изменения поведения у оперированных животных. Так, животные, получавшие иммуноглобулины от пациентов с аутоиммунным тироидитом в сочетании с депрессией, были менее активны в отношении развития поведения риска. Тесты Порсолта на 4-й и 15-й дни после операции продемонстрировали, что вне зависимости от характера вводимых растворов наблюдалось изменение временных соотношений между паттернами поведения. При введении иммуноглобулинов G больных аутоиммунным тироидитом и шизофренией в отсроченном тесте Порсолта происходил сдвиг соотношения форм двигательной активности в сторону пассивного плавания. При введении IgG здоровых доноров такого изменения не происходило.

Ключевые слова: энцефалопатия Хасимото; аутоиммунный тироидит; депрессия; шизофрения.

EXPERIMENTAL MODELING OF BEHAVIORAL DISORDERS ACCOMPANYING HASHIMOTO'S THYROIDITIS BY MEANS OF SPECIFIC IMMUNOGLOBULINS

© P.A. Sobolevskaia [1], A.N. Gvozdeckii [2], V.J. Utekhin [1, 3], E.V. Efimova [1], S.R. Kuvarzin [1], T.V. Fedotkina [1, 3], L.P. Churilov [1, 4]

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

[2] I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

[3] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

[4] St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sobolevskaia PA, Gvozdeckii AN, Utekhin VJ, Efimova EV, Kuvarzin SR, Fedotkina TV, Churilov LP. Experimental modeling of behavioral disorders accompanying Hashimoto's thyroiditis by means of specific immunoglobulins. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):31-41. https://doi.org/10.17816/PED12331-41

Received: 07.04.2021 Revised: 11.05.2021 Accepted: 23.06.2021

Among the manifestations of Hashimoto's autoimmune thyroiditis, there are various psychoneurological disorders. For more than a century, it has been known about psycho-neurological disorders associated with hypothyroidism, but along with that, there are also mental disorders in patients with thyropathies in euthyroid state. In 1966, Hashimoto's encephalopathy was described, the pathogenesis and clear differential diagnostic criteria of which have not yet been determined. This article describes an experimental study in laboratory mice with intracisternal stereotaxic injection of IgG isolated from patients with autoimmune thyroiditis and comorbid depression or schizophrenia. A control group included animals receiving polyclonal IgG from healthy donors. Then behavioral tests were carried out, which revealed the characteristics and changes in behavior in the operated animals. Thus, animals that received immunoglobulins from patients with autoimmune thyroiditis and depression were less active in relation to the development of risk behavior. Porsolt's tests on the 4th and 15th days after surgery showed that, regardless of the kind of the injected solutions, there was a change in the temporal relationships between the behavior patterns. In mice received IgG from patients with autoimmune thyroiditis and schizophrenia during the delayed Porsolt test, the ratio of the forms of motor activity shifted towards passive swimming. The mice received IgG from healthy donors did not demonstrate this change.

Keywords: Hashimoto's encephalopathy; autoimmune thyroiditis; depression; schizophrenia.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный тироидит (АИТ) — самая частая форма патологии щитовидной железы. Среди клинических проявлений АИТ встречаются психо-неврологические нарушения, в связи с чем их распознавание и коррекция становятся все более актуальными. Публикации о психических расстройствах при аплазии щитовидной железы и при микседеме появлялись, начиная с 70-х годов XIX в., а в 1937 г. шотландский врач-писатель А.Дж. Кронин дал на опыте личной практики яркое художественное описание психоза при микседеме у валлийского шахтера [2]. В 1949 г. Ричард Эшер описал «микседематозное безумие», связав его с гипотирозом [3]. Одним из исходов АИТ является гипотироз, проявляющийся снижением концентраций тироидных гормонов (FT3, FT4) и увеличением уровня тиротропного гормона (ТТГ). Представляется интересным, что в практике врачей-психиатров часто встречаются случаи психиатрического расстройства на эутироидной стадии АИТ, когда еще нет дефицита собственно тироидных гормонов, который мог бы объяснить психоневрологические нарушения. Возможно, не все подобные нарушения вызваны одним лишь гипотирозом. В них могут быть задействованы и другие иммуноэндокринные механизмы, связанные с сывороточными биорегуляторами — антителами (АТ), гормонами, аутакоидами. Все это служит основанием для тщательного изучения у больных АИТ, пребывающих в состоянии легкого гипотироза и/или эутироза, психоневрологических симптомов, уровней тироидых гормонов, АТ к тиропероксидазе (ТПО) и к тироглобулину (ТГ) в крови с целью прояснения патогенеза психоневрологических нарушений при АИТ. В 1960-х годах лорд Уолтер Расселл Брейн с соавторами впервые целостно описали возможную новую нозологическую единицу, названную ими «энцефалопатия Хасимото» (ЭХ) [5]. ЭХ (до сих пор не признанная самостоятельной нозологической формой и не фигурирующая в МКБ) — это относительно редкий психонейроэндокринный синдром. Считается, что она представляет собой аутоиммунное воспалительное заболевание головного мозга с возможными васкулитным и лимбико-энцефалитным компонентами. В мировой литературе ЭХ известна также под названием «стероид-реактивная энцефалопатия, ассоциированная с аутоиммунным тироидитом» [steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT)]. При попытках терапии ЭХ кортикостероидами в большинстве случаев (но далеко не всегда) наблюдается значительный положительный эффект [6, 12]. В патофизиологии ЭХ сосуществует ряд гипотез, самые распространенные из них трактуют ее либо как аутоиммунный церебральный васкулит, либо как результат перекрестной аутоиммунной реакции антитироидных антител (по мнению ряда авторов — антитиропероксидазных) против клеток мозга. Есть наблюдения о патогенетической или свидетельской роли аутоантител к тироглобулину, а также нескольких видов аутоантител экстратироидной мозговой специфичности (к нейрональной α-енолазе, к иным церебральным аутоантигенам — альдоредуктазе-1, диметиларгиназе-1, ганглиозидам), а также о патогенетическом вкладе демиелинизирующего процесса. Нарушения, сходные с ЭХ, наблюдались при аутоиммунных паранеопластических энцефалитах. Возможно участие в патогенезе ЭХ общей мозговой гипоперфузии, отека мозга, прямого токсического эффекта гиперсекреции ТТГ и тиролиберина [7, 13]. Эти данные делают актуальными клинико-патофизиологические исследования у больных психозами, сочетанными с АИТ, особенно, если у них нет глубокого гипотироза, а также позволяют ставить во-

прос о моделировании ЭХ у животных с помощью иммуноглобулинов таких больных. В данной статье мы приводим результаты экспериментального исследования на лабораторных мышах с использованием иммуноглобулинов G (IgG), полученных у пациентов с АИТ и коморбидными психическими расстройствами.

Цель исследования — изучить на экспериментальной мышиной модели поведенческие эффекты введения поликлональных IgG, взятых от лиц, страдающих АИТ Хасимото (при выраженном аутоиммунитете к ТПО) с коморбидными психическими нарушениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения экспериментального исследования предварительно из сывороток пациентов с АИТ в коморбидности с шизофренией и депрессией (с титром АТ к ТПО выше 100 МЕ/мл) был выделен общий IgG методом аффинной хроматографии на колонках с белком G.

Было изучено 4 группы самок мышей линии Balb/c возраста 8–10 нед., полученных из НПП «Питомник лабораторных животных» ФГБУН ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Пущино, Московская область, Россия), которые относились к свободным от специфических патогенов (Specific Pathogen Free — SPF) животным. Мыши содержались в стандартных условиях в беспатогенной зоне при 23 ± 1 °C и 12-часовом синхронизированном световом цикле (7-00 – 19-00 вечера), на диете из специального корма «DeltaFix» (Новосибирск, Россия) со свободным доступом к пище и воде в индивидуальных клетках вивария СПбГУ, соответствующего требованиям Стандарта надлежащей лабораторной практики:

- 1-я группа (Depr) — с введением раствора IgG пациентов с АИТ и депрессией ($n = 15$);
- 2-я группа (Schiz) — с введением раствора IgG пациентов с АИТ и шизофренией ($n = 15$);
- 3-я группа (Com) — с введением раствора коммерческих поликлональных человеческих IgG здоровых доноров (Jackson, ImmunoResearch Laboratories, West Grove, PA, USA) ($n = 15$);
- 4-я группа (PBS) — с введением натрий-фосфатного буфера (фосфат-забуференного физиологического раствора — PBS) ($n = 15$).

Все эксперименты проводили в соответствии с правилами, действующими в Евросоюзе (86/609/EEC), регулирующими исследования на животных. Протокол эксперимента одобрен биоэтическим комитетом СПбГУ (протокол № 131-03-3 от 25 марта 2019 г.).

Этапы проведения эксперимента

1. Внутрижелудочковая инъекция экспериментальных растворов. Инъекцию проводили с использованием стереотаксической установки (Модель 68018, RWD Life Science, США), все этапы операции проходили под непрерывной подачей изофлюрана, координаты краниотомии и области введения растворов: ML — 1, AP — 0,4, DV — 2,2 (рис. 1) [16]. Объем введения составил 2 мкл, концентрация IgG в экспериментальных растворах — 8 мг/мл.
2. Восстановление после операции (48 ч).
3. Проведение поведенческих тестов:

- тест открытого поля (предназначен для изучения двигательной и исследовательской активности) [14]. Мышь помещают в установку «Открытое поле», после чего видеокамера фиксирует поведение животного. Оценивали 2 параметра: пройденную дистанцию и время, проведенное в центральной зоне;
- тест с крестообразным приподнятым лабиринтом (предназначен для изучения тревожности и «поведения риска») [11]. Мышь помещают в установку «крестообразный приподнятый лабиринт», после чего видеокамера фиксирует поведение животного. Оценивали 2 параметра: время, проведенное в открытых рукавах лабиринта, и «поведение риска», которое проявляется тем, что мышь выходит в открытые рукава лабиринта и свешивается с краев;
- тест социального взаимодействия (предназначен для изучения общественного поведения животных) [10]. Мышь помещают в двухкамерный бокс с прозрачными перегородками на 10 мин, она может беспрепятственно перемещаться по обеим зонам бокса. Спустя 24 ч в одну зону бокса под колпак из проволоки помещают интактную мышь, в противоположную зону бокса — экспериментальное животное. Оценивали время, проведенное в зоне с интактным животным;
- тест открытого поля с новым предметом (предназначен для изучения памяти и исследовательской активности) [9]. Мышь помещают в установку «Открытое поле», в которой находятся 2 одинаковых по форме, цвету и размерам предмета, сроком на 10 мин. Затем один из предметов меняют на другой, отличный по форме, цвету и размерам, и спустя 45 мин экспериментальное животное вновь помещают в установку. Видеокамера фиксирует поведение животного. Причем оценивали 4 параметра: пройденную дистанцию, число обнюхиваний нового объекта, время, проведенное около нового объекта и время, проведенное около знакомого объекта;

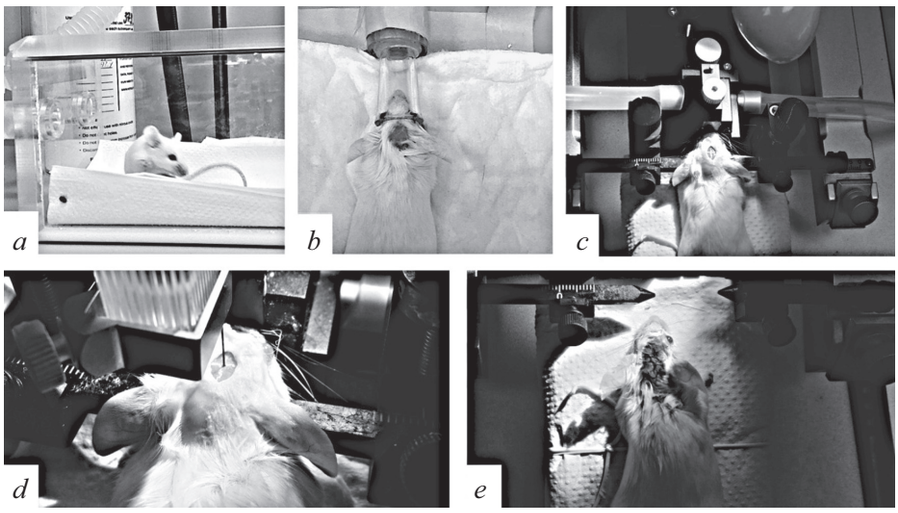


Рис. 1. Проведение внутрижелудочковой инъекции экспериментальных растворов: *a* — животное помещают в ингаляционную камеру, заполненную парами изофлюрана; *b* — обнажение кожи черепа под непрерывной подачей изофлюрана; *c* — фиксация животного в стереотаксической установке с непрерывной подачей изофлюрана и последующей краниотомией по координатам стереотаксического атласа мыши; *d* — фиксация канюли в трепанированном мозге животного с последующим введением экспериментальных растворов; *e* — извлечение из стереотаксической установки и реконструкция кожного покрова

Fig. 1. Intraventricular injection of the experimental solutions: *a* – the animal is placed in the inhalation chamber filled with isoflurane vapors; *b* – exposure of the scalp under continuous supply of isoflurane; *c* – fixation of the animal in a stereotaxic setup with continuous supply of isoflurane, followed by craniotomy along the coordinates of the mouse stereotaxic atlas; *d* – fixation of the cannula in the trepanned animal brain followed by the introduction of experimental solutions; *e* – extraction from the stereotaxic device and reconstruction of the skin

- тест по Порсолту на 4-й и 15-й день после операции (предназначен для изучения депрессивно-подобного поведения у животных) [4]. Мышь помещают в цилиндр с водой комнатной температуры на 10 мин, камера фиксирует поведение животного, после чего оценивают такие параметры, как активное плавание, пассивное плавание, «замирание». Тест по Порсолту на 15-й день после операции был проведен для оценки развития отсроченных изменений поведения у животных ввиду того, что антитела принципиально могут оказывать не только краткосрочное действие, связанное с блокадой и/или стимуляцией функций тех или иных молекул-мишеней, но и кумулятивное действие, основанное на провокации и последующем развитии воспаления [1].

Статистический анализ полученных данных

Количественные данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего. Статистическую значимость оценивали с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Статистически значимым считали $p < 0{,}05$. Мы проделали также статистическую оценку всех данных, кросс-секционное исследование всех опытных групп животных, процедуру стандартизации статистических данных логарифмической обработкой. Применяли программу Rv3.4.3. Для описания параметров использовали среднее и стандартное отклонение ($M \pm$ SD), медиану, 1–3-й квартили ($Me[Q_1; Q_3]$), минимальное и максимальное значения (min; max). Оценку динамики изменений проводили при помощи критерия Вилкоксона (*V*-статистика). Для комплексного описания динамики и межгруппового анализа применяли бета-регрессию со смешанными эффектами (библиотека GLMMadaptive) [15].

Выбор бета-регрессии обусловлен тем, что нет необходимости в изначально сильном допущении о нормальном распределении остатков. Бета-регрессия предназначена для моделирования данных, распределенных в интервале (0; 1) [8]. Для трансформации исходных данных использовали унитизацию с нулевым минимумом. В качестве фиксированных эффектов выступили при повторном тесте Порсолта (см. ниже) время проведения теста и групповая принадлежность. В качестве случайного эффекта брали уникальные номера мышей. Результат тестирования представлялся в виде коэффициента регрессии и его стандартной ошибки либо в виде их разницы в случае попарного сравнения [b (se)]. Характеристика случайного эффек-

та и дополнительного параметра включала в себя соответствующее значение с 95 % доверительным интервалом. В случае множественного тестирования гипотез использована поправка Беньямини–Хохберга для коррекции *p*-значений. Результаты считались статистически значимым при $p < 0,05$. Все расчеты производились на языке программирования R v3.6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы не выявили статистически значимых различий в поведении между исследуемыми группами животных в тесте открытого поля (рис. 2), тесте социального взаимодействия (рис. 3), тесте открытого поля с новым предметом (рис. 4). В тесте с крестообразным приподнятым лабиринтом животные, получавшие IgG от пациентов с АИТ и депрессией, были менее активны в отношении развития поведения риска, чем животные, получавшие донорские IgG здоровых лиц ($p = 0,04$), и чем животные, получавшие растворы иммуноглобулинов от пациентов с АИТ и шизофренией ($p = 0,006$), что можно интерпретировать как повышенную тревожность у группы мышей, получавших IgG от пациентов с АИТ и депрессией, в сравнении с группой мышей, получавших донорские иммуноглобулины и иммуноглобулины от пациентов с шизофренией [11]. При этом группа животных, получавших IgG пациентов с АИТ с шизофренией по параметрам поведения при этом тесте статистически значимо не отличалась от групп контроля (рис. 5).

В тесте Порсолта на 4-й и 15-й дни операции мы не выявили статистически значимых различий между группами экспериментальных животных (рис. 6, 7). Однако с целью исключения влияния послеоперационной дезадаптации на поведение животных и прослеживания динамики, связанной с возможным ходом и фазовостью течения нейровоспаления, тест Порсолта был повторен дважды и сопоставлен в сроки 4 и 15 дней после операции. Сопоставления показателей поведения животных в этом тесте были проведены не только в каждой временной точке — между группами, но и попарно в разные сроки после операции в каждой из групп.

При сравнении между собой поведения каждой отдельно взятой группы в тестах Порсолта на 4-й и на 15-й день после операции, получены данные о динамике поведения групп, приведенные на рис. 8.

Для проверки гипотезы о наличии значимых изменений в поведении мышей при отсроченном тесте Порсолта, по сравнению с начальным тестом, был выполнен комплексный бета-регрессионный анализ с учетом групповой принадлежности (табл. 1). За константу в данной модели была принята группа Com на 4-й день после инъекции. Согласно полученной модели на 15-й день, в целом,

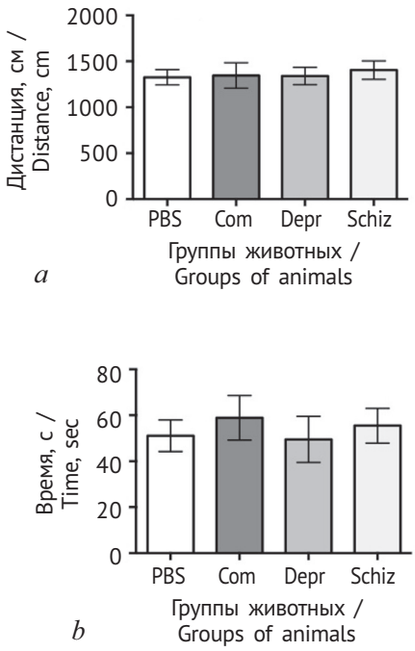


Рис. 2. Тест открытого поля: *a* — пройденная дистанция; *b* — время, проведенное в центральной зоне. Здесь и на рис. 3–8 группы животных обозначены: PBS — введение фосфат-забуференного физраствора; Com — введение поликлональных IgG здоровых доноров; Depr — введение IgG больных аутоиммунным тиреоидитом с депрессией; Schiz — введение IgG больных аутоиммунным тиреоидитом с шизофренией

Fig. 2. Open field test: *a* – distance moved; *b* – time spent in the central zone. Here and in Fig. 3–8 groups of animals are marked: PBS – injection of phosphate-buffered saline; Com – injection of polyclonal IgG from healthy donors; Depr – injection of IgG from patients with autoimmune thyroiditis and depression; Schiz – injection of IgG from autoimmune thyroiditis patients with schizophrenia

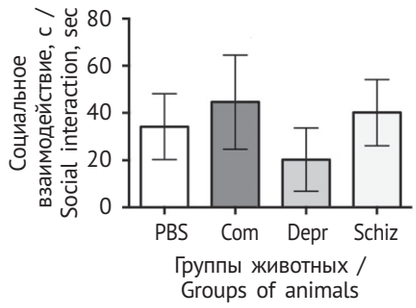


Рис. 3. Тест социального взаимодействия

Fig. 3 . Social interaction test

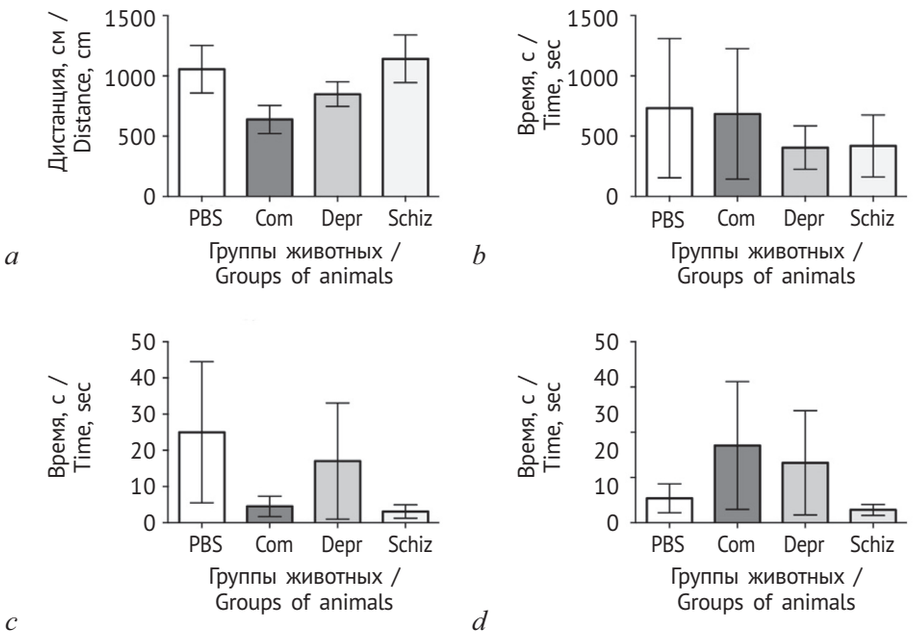


Рис. 4. Тест открытого поля с новым предметом: *a* — пройденная дистанция; *b* — время, потраченное на обнюхивание нового предмета; *c* — время, проведенное у знакомого предмета; *d* — время, проведенное у нового предмета

Fig. 4. Open field with novel object test: *a* – distance moved; *b* – time of sniffing novel object; *c* – time, spent near known object; *d* – time, spent near novel object

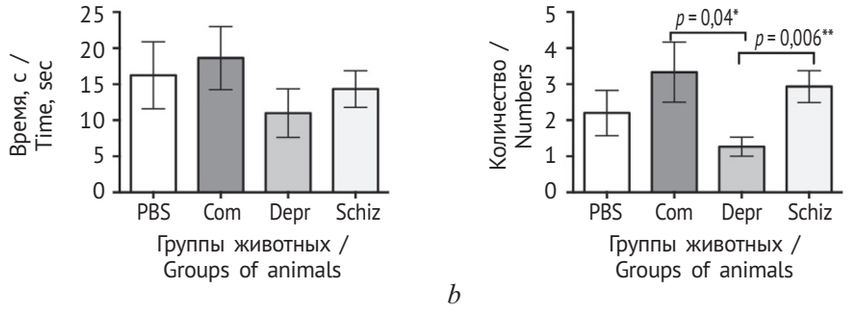


Рис. 5. Тест с крестообразным приподнятым лабиринтом: *a* — время, проведенное в открытых рукавах лабиринта; *b* — количество проявлений поведения риска (свешивания животного с открытых рукавов лабиринта). * $p \geq 0{,}04$; ** $p \leq 0{,}006$

Fig. 5. Elevated plus-maze test: *a* – time spent in the open arms of the maze; *b* – the number of manifestations of risk behavior (hanging by the animal from the open arms of the labyrinth). * $p \geq 0.04$; ** $p \leq 0.006$

есть статистически значимая динамика в поведении групп в тесте Порсолта. Значимо отличаются от константы группы мышей Depr и PBS (табл. 1).

Был также выполнен дополнительный анализ динамики отдельных показателей теста Порсолта в группах (табл. 2).

Таким образом, статистически значимая разница показателей теста Порсолта во времени прослеживается в ходе эксперимента, что ожидаемо, так как животные сталкиваются в отсроченном тесте со знакомой им ситуацией. Следует отметить, что при попарном сравнении групп оказалось, что как на 4-й, так и на 15-й день животные, получавшие IgG здоровых доноров (группа Com), плавали активнее, чем мыши групп Depr и PBS, но не активней группы Schiz. Остальные группы не различались между собой. Данные теста Порсолта уместно рассматривать как композитное значение. Очевидно, что сумма времени активного плавания, пассивного плавания и замирания в пределе равна длительности теста — 10 мин. Тогда у каждой мыши можно выразить время каждой активности, зная две другие. Сравнение по отдельности (рис. 8, табл. 1, 2) характеризует динамику неполно, так как не учитывает составной характер теста. Дополнительный анализ динамики теста

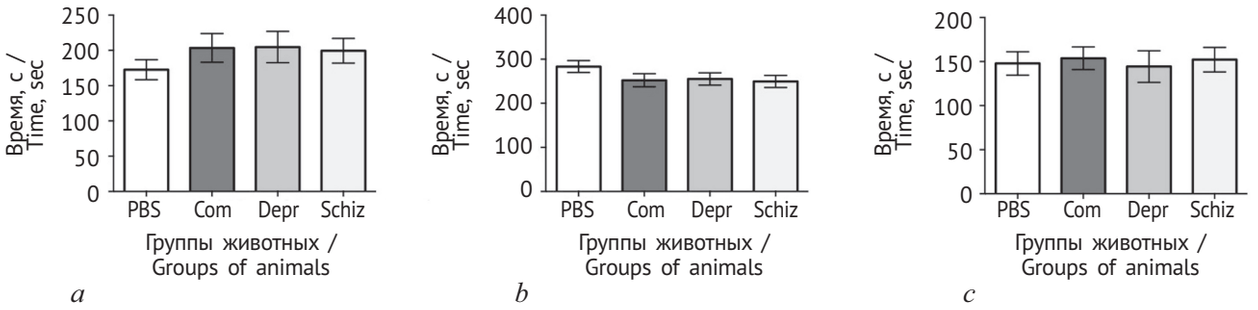


Рис. 6. Тест Порсолта на 4-й день после введения экспериментальных растворов: *a* — время активного плавания; *b* — время пассивного плавания; *c* — время замирания

Fig. 6. Porsolt forsed swimming test, day 4: *a* – time of active swimming; *b* – time of passive swimming; *c* – time of freezing

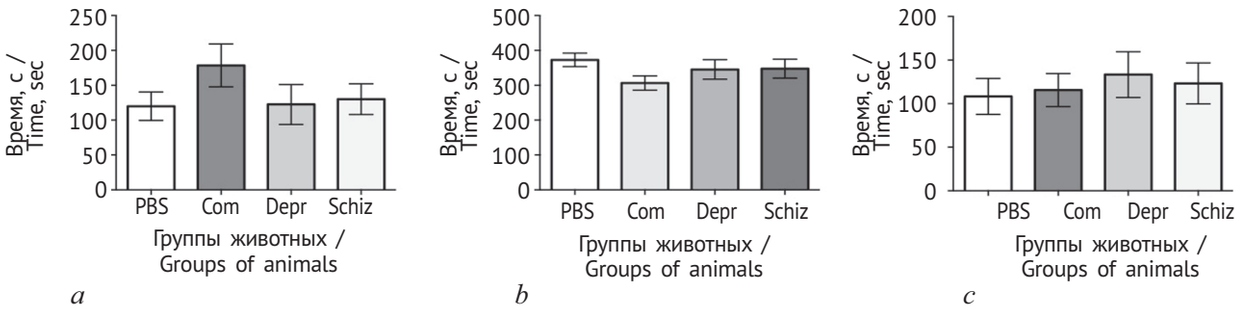


Рис. 7. Тест Порсолта на 15-й день после введения экспериментальных растворов: *a* — время активного плавания; *b* — время пассивного плавания; *c* — время замирания

Fig. 7. Porsolt forsed swimming test, day 15: *a* – time of active swimming; *b* – time of passive swimming; *c* – time of freezing

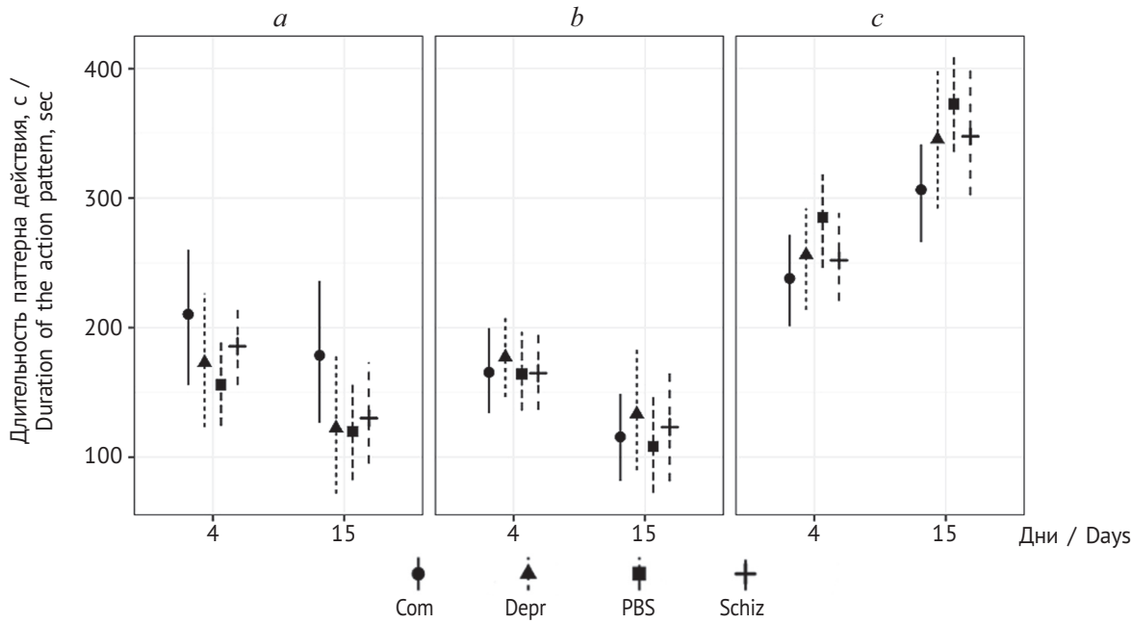


Рис. 8. Временная динамика результатов теста Порсолта по группам, с 4-го по 15-й день после инъекции: *a* — время активного плавания; *b* — время замирания; *c* — время пассивного плавания. Вертикальные линии — 95 % доверительный интервал

Fig. 8. Time dynamics of the results of the Porsolt test by groups, from the 4th to the 15th day after the injection: *a* – active swimming time; *b* – fading time; *c* – time of passive swimming. Vertical lines – 95% confidence interval

Таблица 1 / Table 1

Регрессионный анализ динамики поведения мышей в тесте Порсолта — модель, принимающая за константу показатели группы Com на 4-й день

Regression analysis of the dynamics of mice behavior in the Porsolt test — a model that takes the indicators of the Com group on the 4th day as a constant

Поведение / Behavior	Параметр модели / Model's parameter	Фиксированный эффект [b (se)] / Fixed effect [b (se)]	Случайный эффект (sd [95 % ДИ]) / Random effect (sd [95% CI])	Параметр распределения (phi [95 % ДИ]) / Distribution parameter (phi [95% CI])
Активное плавание / Active swimming	Константа / Constant	0,25 (0,22), $p = 0,264$	0,00 [0,00; 4,13]	1,43 [1,14; 1,71]
	15-й день / Day 15	–0,50 (0,20), $p = 0,012$*	–	–
	Depr	–0,66 (0,28), $p = 0,019$*	–	–
	PBS	–0,73 (0,28), $p = 0,010$**	–	–
	Schiz	–0,47 (0,28), $p = 0,091$	–	–
Пассивное плавание / Passive swimming	Константа / Constant	–1,05 (0,21), $p < 0,001$***	0,07 [0,01; –0,49]	1,98 [1,66; 2,29]
	15-й день / Day 15	0,94 (0,16), $p < 0,001$***	–	–
	Depr	0,25 (0,23), $p = 0,273$	–	–
	PBS	0,58 (0,23), $p = 0,013$*	–	–
	Schiz	0,42 (0,23), $p = 0,065$	–	–
Замирание / Freezing	Константа / Constant	0,06 (0,24), $p = 0,801$	0,04 [0,00; –0,01]	1,34 [1,04; 1,65]
	15-й день / Day 15	–0,73 (0,21), $p < 0,001$***	–	–
	Depr	0,28 (0,29), $p = 0,328$	–	–
	PBS	–0,18 (0,29), $p = 0,539$	–	–
	Schiz	–0,06 (0,29), $p = 0,832$	–	–

* $p \geq 0,012$; ** $p \leq 0,010$; *** $p \leq 0,001$.

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей теста Порсолта от 4-го к 15-му дню по группам

Dynamics of indicators of the Porsolt test from 4th to 15th day by groups

Поведение / Behavior	Группа / Group	4-й день [*M* (SD)] / Day 4 [*M* (SD)]	15-й день [*M* (SD)] / Day 15 [*M* (SD)]	Статистика сравнения [b (se)] / Comparison statistic [b (se)]
Активное плавание/ Active swimming	Com	210,3 (90,0)	178,5 (97,0)	0,50 (0,20), $p = 0,032$*
	Depr	173,0 (87,6)	122,5 (90,5)	0,50 (0,20), $p = 0,032$*
	PBS	156,0 (59,0)	119,7 (64,2)	0,50 (0,20), $p = 0,032$*
	Schiz	185,5 (50,2)	130,0 (69,9)	0,50 (0,20), $p = 0,032$*
Пассивное плавание / Passive swimming	Com	238,0 (60,1)	306,4 (64,4)	–0,94 (0,16), $p < 0,001$***
	Depr	256,1 (65,9)	345,3 (89,2)	–0,94 (0,16), $p < 0,001$***
	PBS	285,1 (63,2)	372,8 (61,4)	–0,94 (0,16), $p < 0,001$***
	Schiz	251,9 (55,1)	347,7 (85,4)	–0,94 (0,16), $p < 0,001$***
Замирание / Freezing	Com	165,5 (56,2)	115,6 (60,0)	0,73 (0,21), $p = 0,001$**
	Depr	177,3 (55,1)	133,3 (83,0)	0,73 (0,21), $p = 0,001$**
	PBS	164,1 (52,1)	108,2 (65,3)	0,73 (0,21), $p = 0,001$**
	Schiz	164,7 (52,4)	123,2 (74,3)	0,73 (0,21), $p = 0,001$**

* $p \geq 0,032$; ** $p \geq 0,001$; *** $p < 0,001$.

Таблица 3 / Table 3

Динамика долей различных форм двигательной активности при двукратном выполнении теста Порсолта — в ранний и отсроченный период после инъекций

Dynamics of the proportions of various forms of motor activity with two-fold performance of the Porsolt test – in the early and delayed period after injections

Поведение / Behavior	Группа / Group	4-й день (*Me* [Q_1; Q_3]) / Day 4 (*Me* [Q_1; Q_3])	15-й день (*Me* [Q_1; Q_3]) / Day 15 (*Me* [Q_1; Q_3])	Статистика критерия (*V*) / Criterion statistics (*V*)
log10 (активное/пассивное) плавание / log10 (active / passive swimming)	PBS	–0,36 [–0,44; –0,15]	–0,52 [–0,74; –0,41]	49,0, $p = 0{,}055$
	Com	0,03 [–0,40; 0,13]	–0,27 [–0,47; –0,12]	39,0, $p = 0{,}275$
	Depr	–0,19 [–0,30; –0,13]	–0,58 [–0,82; –0,19]	45,0, $p = 0{,}112$
	Schiz	–0,10 [–0,28; –0,05]	–0,44 [–0,70; –0,21]	49,0, $p = 0{,}055$
log10 (замирание/пассивное) плавание / log10 (freezing / passive swimming)	PBS	–0,31 [–0,40; –0,07]	–0,56 [–0,83; –0,32]	48,0, $p = 0{,}064$
	Com	–0,13 [–0,29; –0,05]	–0,46 [–0,70; –0,27]	55,0, $p = 0{,}008$*
	Depr	–0,17 [–0,28; –0,02]	–0,48 [–0,60; –0,26]	46,0, $p = 0{,}064$
	Schiz	–0,20 [–0,33; –0,05]	–0,54 [–0,62; –0,22]	47,0, $p = 0{,}064$

* $p \geq 0{,}008$.

Порсолта был проведен с учетом данного факта. Для учета отношений долей времени проведена логарифмическая трансформация, где в знаменателе — доля времени, потраченного на пассивное движение, а в числителе — доля времени активного плавания или доля времени замирания. Значения в отрицательной области указывают на бóльшую долю пассивного плавания, в положительных — на меньшую. Гипотетическое нулевое значение указывает на равенство временных соотношений. Если бы мышь во время теста имела полное время активного, пассивного плавания и столько же замираний, то очевидно, что отношения были бы равны нулю во всех случаях. В табл. 3 дан анализ динамики долей различных форм двигательной активности при двукратном выполнении теста Порсолта — в ранний и отсроченный период после инъекций (табл. 3).

Таким образом, при повторном выполнении теста в группе Schiz, по всей видимости, баланс меняется в сторону пассивного плавания ($p = 0{,}055$). Это согласуется с пограничо значимыми изменениями отношения замирания и пассивного плавания в этой группе мышей в сторону увеличения доли последнего ($p < 0{,}064$), что может быть связано с отсроченными патологическими изменениями в мозге животных, спровоцированных введением экспериментальных растворов с IgG пациентов с АИТ и шизофренией. Характерно, что у мышей, получавших IgG здоровых доноров, сдвиг соотношения форм двигательной активности имел обратное направление, как если бы нарушения, связанные с введением IgG, не прогрессировали, а, напротив, — разрешались со временем.

ВЫВОДЫ

1. Животные, получавшие IgG от пациентов с АИТ и депрессией, были менее активны в отношении развития поведения риска, чем животные, получавшие донорские IgG здоровых лиц в тесте с приподнятым крестообразным лабиринтом. Получена модель депрессивных проявлений энцефалопатии Хасимото путем пассивной иммунизации иммуноглобулинами больных. Это свидетельствует об участии аутоантител в патогенезе данных проявлений ЭХ.

2. В динамике после операции от 4-го до 15-го дня поведение животных в тесте Порсолта менялось. Вне зависимости от характера вводимого реагента, наблюдалось изменение временных соотношений между паттернами поведения, что проявилось в увеличении доли времени пассивного плавания за счет других поведенческих проявлений. При этом в группе, получавшей IgG больных АИТ с шизофреноподобной симптоматикой, имели место пограничо значимые изменения отношения замирания и пассивного плавания в сторону увеличения доли последнего, а в группе, получавшей IgG здоровых доноров, — наоборот, в сторону более активного плавания.

3. Остальные поведенческие тесты не выявили каких-либо статистически значимых различий между группами экспериментальных животных. Возможно, это означает заинтересованность не аутоантител к ТПО, высокое содержание которых служило основанием для отбора сывороток больных АИТ, а каких-то минорных фракций Ig иной специфичности, не представленных в достаточной мере в использованном пуле IgG, альтернативное

объяснение состоит в патогенетической значимости полигормональных, а не иммунных нарушений для индукции этих проявлений ЭХ.

Работа выполнена в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации № 220 и договора № 14.W03.31.0009 о выделении гранта Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, и содержит результаты научных исследований лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ, полученные при использовании Ресурсного центра молекулярных и клеточных технологий научного парка СПбГУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. *Патофизиология иммунной системы*. – СПб.: Фолиант, 2014. – 664 с. [Churilov LP, Vasil'ev AG. Patophysiology of the Immune System. Saint Petersburg: Foliant, 2014. 664 p. (In Russ.)]
2. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С., Утехин В.И. *Очерки истории медицины*. – СПб.: Умный доктор, 2018. – С. 71–168. [Churilov LP, Stroev YuI, Axmanov MS, Utechin VJ. Essays on the History of Medicine. Saint Petersburg: Umnyj Doktor; 2018. P. 71-168. (In Russ.)]
3. Asher R. Myxoedematous Madness. *British Medical Journal*. [Online] 1949;2(4627):555-562. Available from: https://DOI: 10.1136/bmj.2.4627.555 Accessed: 02.09.2021.
4. Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, Renshaw PF. Factors influencing behavior in the forced swim test. Physiol Behav. 2013;118:227-239. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.05.012
5. Brain WR, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*. 1966;2(7462):512-514. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92876-5
6. Cantón A, de Fàbregas O, Tintoré M, et al. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: A more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci*. 2000;176(1): 65-69. DOI: 10.1016/s0022-510x(00)00302-6
7. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol*. 2006;63(2):197-202. DOI: 10.1001/archneur.63.2.197
8. Cribari-Neto F, Zeileis A. Beta Regression in R. *Journal of Statistical Software*. 2010;34:1-24. DOI: 10.18637/jss.v034.i02
9. Denninger JK, Smith BM, Kirby ED. Novel Object Recognition and Object Location Behavioral Testing in Mice on a Budget. *Vis Exp*. 2018;(141):10.3791/58593. DOI: 10.3791/58593
10. Kaidanovich-Beilin O, Lipina T, Vukobradovic I, et al. Assessment of Social Interaction Behaviors. *J Vis Exp*. 2011;(48):2473. DOI: 10.3791/2473
11. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents. *Methods Mol Biol*. 2019;1916:69-74. DOI: 10.1007/978-1-4939-8994-2_4
12. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18(1):14-20. DOI: 10.1176/jnp.18.1.14
13. Matsunaga A, Yoneda M. Anti-NAE autoantibodies and clinical spectrum in Hashimoto's encephalopathy. *Rinsho Byori*. 2009;57(3):271-278.
14. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *Eur J Pharmacol*. 2003;463(1-3):3-33. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01272-x
15. Rizopoulos D. GLMMadaptive: Generalized Linear Mixed Models using Adaptive Gaussian Quadrature. GLMMadaptive. 2019. Available from: https://drizopoulos.github.io/GLMMadaptive/reference/GLMMadaptive.html
16. Mouse Brain Atlas. [Online] Available from: http://labs.gaidi.ca/mouse-brain-atlas/?ml=-1&ap=-0.4&dv=-2.2. Accessed: 02.09.2021.

◆Информация об авторах

Полина Анатольевна Соболевская — научный сотрудник. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.polinasobolevskaia@bk.ru

Антон Николаевич Гвоздецкий — ассистент кафедры психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: comisora@yandex.ru

◆Information about the authors

Polina A. Sobolevskaia – Researcher. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.polinasobolevskaia@bk.ru.

Anton N. Gvozdetckii – Assistant Professor, Department of Psychiatry and Narcology. I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: comisora@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Владимир Иосифович Утехин — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: utekhin44@mail.ru

Евгения Викторовна Ефимова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: e.v.efimova@mail.ru

Савелий Ростиславович Куварзин — мл. научн. сотрудник. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: saveliy51@yandex.ru

Тамара Викторовна Федоткина — канд. биол. наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: t.v.fedotkina@gmail.com

Леонид Павлович Чурилов — канд. мед. наук. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: elpach@mail.ru

◆ Information about the authors

Vladimir J. Utekhin – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathologic Hpysiology Pcourses Immunopathology and Medical Informatics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: utekhin44@mail.ru

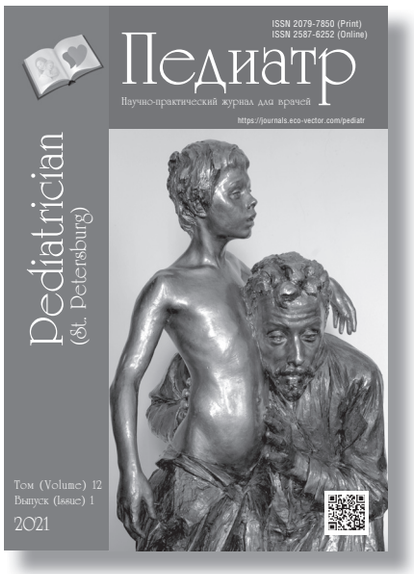
Evgenia V. Efimova – PhD, Senior Researcher. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.v.efimova@mail.ru

Savelii R. Kuvarzin – Junior Researcher. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: saveliy51@yandex.ru

Tamara V. Fedotkina – PhD, Associate Professor, Department of Histology and Embryology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: t.v.fedotkina@gmail.com

Leonid P. Churilov – MD, PhD. Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elpach@mail.ru

ЭКО • ВЕКТОР



ПЕДИАТР

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Периодичность:

- 6 номеров в год;
- дополнительные выпуски для конгрессов и конференций.

Выберите удобный способ подписки:

- 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 подписные агентства:

Объединённый каталог «Пресса России»
Подписной индекс — Е70479
сайт https://www.pressa-rf.ru , www.akc.ru;

ООО «Урал-Пресс» сайт: http://www.ural-press.ru;

ООО «Информнаука» сайт: http://informnauka.com;

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 (г. Москва), тел.: +7(499)685-1330, periodicals.ru;

- через Научную электронную библиотеку eLibrary.ru: найдите издание по названию и следуйте инструкции.

Будьте в курсе наших новостей

ВКонтакте

FaceBook

ECO_VECTOR_SPB

Оформить подписку на другие научные журналы издательства «Эко-Вектор»

Выбрать курсы для авторов и членов редакций научных журналов в Академии «Эко-Вектор»

Узнать больше о портале для размещения и профессионального ведения научных журналов

Выбрать и подписаться на базы данных для научных исследований

eco-vector.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12343-50

УРОВНИ ИЛ-4, ИЛ-8 И ФНО-α У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА СО СТЕНТИРОВАННЫМИ КОРОНАРНЫМИ АРТЕРИЯМИ ПОСЛЕ ПОВТОРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

© В.С. Василенко [1], Е.А. Курникова [2], В.А. Гостимский [1], С.В. Шендеров [2], А.Е. Блинов [1], О.Н. Варламова [1], Е.А. Дементьева [1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Василенко В.С., Курникова Е.А., Гостимский В.А., Шендеров С.В., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А. Уровни ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО-α у мужчин среднего возраста со стентированными коронарными артериями после повторной реваскуляризации миокарда // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 43–50. https://doi.org/10.17816/PED12343-50

Поступила: 15.04.2021 Одобрена: 14.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

Введение. В настоящее время установлено, что воспалительные цитокины участвуют во всех стадиях развития ишемической болезни сердца. Научно доказано, что тяжесть ишемической болезни сердца напрямую коррелирует с повышением уровня провоспалительных цитокинов, при этом данные о роли провоспалительного интерлейкина ИЛ-8 и противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 противоречивы.

Цель исследования – оценить уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО-α) и противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-4) у пациентов, страдающих различными формами ишемической болезни сердца, которым было выполнено повторное стентирование коронарных артерий.

Материалы и методы. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определены уровни цитокинов у 28 пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда со стентированием инфаркт-связанной артерии, повторно госпитализированными в связи с развитием острого коронарного синдрома, которым было выполнено повторное стентирование коронарных артерий. Определены уровни цитокинов у 24 пациентов с хронической болезнью сердца, ранее перенесших инфаркт миокарда со стентированием инфаркт-связанной артерии, которые поступили в клинику для этапного стентирования коронарных артерий.

Результаты. Уровень ИЛ-4 у больных хроническим коронарным синдромом находился в пределах референсных значений, в то время как у больных острым коронарным синдромом отмечалось его повышение – 3,70 ± 0,24 и 359,80 ± 66,94 пг/мл соответственно, при $p \leqslant 0{,}001$. Уровень ИЛ-8 у больных хроническим коронарным синдромом так же находился в пределах референсных значений, тогда как в группе с острым коронарным синдромом отмечалось его повышение – 7,34 ± 1,29 и 69,75 ± 18,25 пг/мл соответственно, при $p \leqslant 0{,}001$.

Заключение. Повышение уровня ИЛ-4 имеет компенсаторный характер и наряду с незначительным повышением ФНО-α может рассматриваться как положительный фактор, стабилизирующий течение заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; хронический коронарный синдром; инфаркт миокарда; стентирование коронарных артерий; цитокины; интерлейкин-4; интерлейкин-8; фактор некроза опухоли альфа; инфаркт миокарда.

LEVELS IL-4, IL-8, TNF-α IN MIDDLE-AGED MEN WITH STENTED CORONARY ARTERIES AFTER REPEATED MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

© V.S. Vasilenko [1], E.A. Kurnikova [2], V.A. Gostimskiy [1], S.V. Shenderov [2], A.E. Blinov [1], O.N. Varlamova [1], E.A. Dement'eva [1]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

[2] St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vasilenko VS, Kurnikova EA, Gostimskiy VA, Shenderov SV, Blinov AE, Varlamova ON, Dement'eva EA. Levels IL-4, IL-8, TNF-α in middle-aged men with stented coronary arteries after repeated myocardial revascularization. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):43-50. https://doi.org/10.17816/PED12343-50

Received: 15.04.2021 Revised: 14.05.2021 Accepted: 23.06.2021

Background. It has now been established that inflammatory cytokines are involved in all the stages of the development of coronary heart disease. It has been scientifically proved that the severity of coronary heart disease directly correlates with the increase in the level of proinflammatory cytokines, while data on the role of proinflammatory interleukin IL-8 and anti-inflammatory interleukin IL-4 are contradictory.

The aim of the study was to evaluate the levels of proinflammatory cytokines (IL-8, TNF-α) and anti-inflammatory interleukin (IL-4) in patients with various forms of coronary heart disease who underwent re-stenting of the coronary arteries.

Materials and methods. By the method of enzyme-linked immunosorbent assay, the levels of cytokines were determined in 28 patients who had previously undergone myocardial infarction with stenting of an infarct-related artery, re-admitted due to the development of acute coronary syndrome, who underwent repeated stenting of coronary arteries. The same method was performed on 24 patients who also had previously undergone myocardial infarction with stenting of the infarction-associated artery, who were admitted to the clinic for staged stenting of the coronary arteries.

Results. In patients with chronic coronary syndrome the levels of IL-4 a do not exceed the reference values, in patients with acute coronary syndrome the levels of IL-4 there was an increase 3,70 ± 0,24 and 359,80 ± 66,94 pg/ml, $p \leqslant 0{,}001$. In patients with chronic coronary syndrome the levels of IL-8 a do not exceed the reference values, in patients with acute coronary syndrome the levels of IL-8 there was an increase 7,34 ± 1,29 and 69,75 ± 18,25 pg/ml, $p \leqslant 0{,}001$.

Conclusions. The increase in the level of IL-4 has a compensatory character and, along with a slight increase in TNF-α, can be considered as a positive factor stabilizing the course of the disease.

Keywords: acute coronary syndrome; chronic coronary syndrome; myocardial infarction; stenting of coronary arteries; cytokines; interleukin-4; interleukin-8; tumor necrosis factor alpha; myocardial infarction.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на постоянное внедрение в клиническую практику различных методов лечения и диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) (таких как компьютерно-томографическая коронарография, методы внутрисосудистой визуализации), в экономически развитых странах болезни сердечно-сосудистой системы продолжают занимать ведущее место в смертности и инвалидизации населения [2, 13].

В промышленно развитых странах среди людей старше 35 лет на долю ИБС приходится практически треть всех смертей [11]. В структуре смертности в Российской Федерации от болезней системы кровообращения (БСК), по данным Росстата, на долю ИБС в 2018 г. пришлось более половины всех случаев (52,6 %) [21]. Несмотря на широкое внедрение во всех крупных клиниках страны методов инвазивного лечения пациентов с ИБС, в 2018 г. инфаркт миокарда (ИМ) как причина смерти зафиксирован у 54 427 человек (6,5 % в структуре смертности при БСК), что значительно превышает аналогичные показатели стран Северной Америки и Европы [2, 3].

Факторы риска ИБС включают высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), диабет, ожирение, злокачественную артериальную гипертензию, семейный анамнез, заболевание почек, аутоиммунные расстройства, табакокурение, злоупотребление кокаином или амфетамином, хронические ВИЧ и анемию [8]. Основными этиологическими факторами развития ИБС являются: атеросклероз, хроническое воспалительное поражение с инфильтрацией мононуклеарных лейкоцитов, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов и накоплением внеклеточного матрикса [10, 20].

Острая коронарная патология включает: ИМ (острый коронарный синдром — ОКС) с/без подъема сегмента ST, нестабильную стенокардию, которые различаются по степени поражения миокарда [3].

К клиническим вариантам хронической коронарной патологии относят пациентов со стенокардией, с недавно возникшей сердечной недостаточностью, бессимптомных пациентов или пациентов с недавно выполненной реваскуляризацией миокарда.

Наиболее частая причина развития острой коронарной патологии — это повреждение покрышки атеросклеротической бляшки, которое служит пусковым механизмом в развитии атеротромбоза. При этом степень стенозирования коронарных артерий не всегда достигает критического значения. Другая причина — первичный тромбоз коронарных артерий, возникающий на фоне нарушений свертывающей системы крови, либо на фоне нарушений ритма сердца, для которых не характерно стенозирование венечных артерий. Одной из причин, не всегда требующих проведения стентирования коронарных артерий, также является спонтанная диссекция коронарных артерий, которая приводит к развитию ИМ, чаще всего наблюдаемая у женщин молодого и среднего возраста [1]. И наиболее редкой причиной считается вазоспазм коронарной артерии (вариант стенокардии Принцметала), вызванный эндотелиальной или сосудистой дисфункцией [9].

По различным данным около 40–60 % пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) имеют многососудистую коронарную болезнь (MVCAD) [18, 19]. Многососудистая ишемическая болезнь сердца определяется при наличии гемодинамически значимых стенозов (>70 %) двух или более крупных коронарных артерий (диаметром ≥2,5 мм) [5]. Стратегия реваскуляризации миокарда, такая как одномоментное стентирование всех гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий или только инфаркт-связанной артерии с последующим стентированием гемодинамически значимых стенозов в рамках одной госпитализации либо выполнение этапной реваскуляризации, у данной группы пациентов окончательно не определена и остается предметом дискуссий [4, 6]. В одном из последних исследований (метаанализ, включающий 7423 пациента из 10 рандомизированных исследований) подтверждено достоверное снижение частоты MACE (Major adverse cardiovascular events) (смерть/ИМ/инсульт) у пациентов, перенесших полную реваскуляризацию (CR) по сравнению с реваскуляризацией артерии, связанной с инфарктом. Значительное снижение было обусловлено в основном низкой частотой повторной реваскуляризации в группе CR и было более выраженным, когда CR проводили во время ИМпST, а не поэтапно [17].

В различных молекулярных/клеточных путях развития ИБС, включая STAT (активатор транскрипции), MAPK (митоген-активированная протеинкиназа) и SMAD (семейство транскрипционных факторов), участвуют воспалительные цитокины и факторы роста [7, 15]. Клинические исследования показали, что существует прямая корреляция повышения уровня провоспалительных цитокинов (интерферон-γ, ФНО-α, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-9 и ИЛ-17) с тяжестью поражения венечных артерий, определяемой при коронарной ангиографии. В настоящее время у пациентов с ИБС исследования по уровню ИЛ-4 показывают противоречивые результаты [14]. Довольно неоднозначна также роль ИЛ-8 как индикатора риска ИБС. Основные свойства ИЛ-8, провоспалительные и противоишемические, наблюдаемые в экспериментальных исследованиях, могут частично объяснять дискордантную связь ИЛ-8 с риском сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом [16]. По своей структуре ИЛ-8 представляет собой хемоаттрактант для лейкоцитов, который также обнаруживается в атеросклеротической бляшке и может за счет увеличения экстравазации лейкоцитов и адгезивности эндотелиальных клеток способствовать развитию ее нестабильности [12]. В то же время в ишемизированных тканях ИЛ-8 ускоряет неоваскуляризацию и способствует ангиогенезу. По некоторым данным высокие уровни ИЛ-8 не могут считаться маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, при этом они связаны с повышенным риском смерти независимо от основной причины [16].

Таким образом, воспалительные биомаркеры, в частности про- и противовоспалительные цитокины, играют важную роль в инициации и развитии ИБС. Их изучение может помочь глубже понять механизм поражения сосудов и предложить наиболее объективные маркеры для прогноза результатов лечения пациентов с ИБС.

Цель исследования — оценка уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО-α) и противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-4) у ранее стентированных пациентов, страдающих различными формами ишемической болезни сердца, которым было выполнено стентирование коронарных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом центра, в котором проводилось исследование. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

В исследование были включены мужчины — 52 пациента, в возрасте 45–59 лет в группе с хроническим коронарным синдромом (ХКС) и в возрасте 46–60 лет в группе с ОКС.

Критерии исключения: сахарный диабет I и II типа, хроническая болезнь почек, требующая проведения заместительной почечной терапии, текущие воспалительные заболевания, которые могли повлиять на дополнительные изменения цитокинового статуса, вазоспастический и некоронарогенный характер ИБС.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа — 28 (53,9 %) мужчин, поступавших в клинику с диагнозом ОКС, который впоследствии развился в нестабильную стенокардию, имеющих в анамнезе в течение предшествующих 2–6 лет ИМпST с выполненной реваскуляризацией инфаркт-зависимой артерии стентами с лекарственными покрытиями. В данной группе проведено

повторное экстренное стентирование гемодинамически значимых стенозов;

2-я группа — 24 (46,1 %) мужчины, поступавшие в клинику с ХКС, имеющие в анамнезе в течение предшествующих 2–6 мес. ИМпST с выполненной реваскуляризацией инфаркт-зависимой артерии стентами с лекарственным покрытием. В данной группе проведено этапное (плановое) стентирование гемодинамически значимых стенозов.

Всем пациентам осуществлено комплексное клиническое обследование. В соответствии с задачами исследования перед выполнением коронароангиографии пациентам проводили определение в крови провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-8) и противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-4). Использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа с применением реактивов «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-8» и «ИФА-TNF-alpha» (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) на аппарате «Униплан» (фирмы «Пикон», Россия). Степень стенозирования коронарных артерий оценивали с помощью стандартной программы Stenosis Analisis, установленной на ангиографе GE Healthcare. Фракцию выброса рассчитывали при двухмерной Эхо-КГ по методу Симпсона.

Полученные данные были обработаны с использованием программы для исследования статистических данных IBM SPSS Statistics 16. Для оценки различий между двумя группами значений показателей, имеющих нормальное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента. Результаты представлены в процентном соотношении и в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено разделение пациентов обеих групп по степени стенозирования и локализации поражения коронарных артерий. У пациентов 2-й группы с ХКС значительно чаще ($p \leq 0{,}01$), чем в 1-й группе пациентов с ОКС, отмечался стеноз огибающей артерии. При этом в большинстве случаев (83 %) диагностировали стеноз 80–90 % ($p \leq 0{,}01$). У пациентов 1-й группы с ОКС более чем в половине случаев (60 %) был выявлен стеноз коронарных артерий 90–95 % ($p \leq 0{,}01$) и в основном отмечалось поражение передней межжелудочковой (40 %) и правой коронарной артерии (50 %) (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Степени стенозов коронарных артерий в группах пациентов с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом

The degree of coronary arteries stenosis in different patients groups with with stable and unstable angina pectoris

Артерии / Coronary arteries	Степень стеноза / The degree of stenosis						Всего / Total	
	70–80 %		80–90 %		90–95 %			
	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2
Передняя межжелудочковая артерия / Left anterior descending artery	2 (7,1 %)	0	5 (17,9 %)	4 (17 %)	3 (10,7 %)	0	10 (35,7 %)**	4 (17 %)
Огибающая артерия / Left circumflex artery	0	0	4 (14,3 %)	12 (50 %)*	3 (10,7 %)	0	3 (25 %)	12 (50 %)*
Правая коронарная артерия / Right coronary artery	3 (10,8 %)	0	6 (21,4 %)	4 (17 %)	2 (7,1 %)	4 (17 %)	15 (39,3 %)	8 (33 %)
Итого / Outcome	5 (17,9 %)	0	15 (53,6 %)	20 (83 %) **	8 (28,5 %)	4 (17 %)*	28 (100 %)	24 (100 %)

* Различия относительно 1-й группы статистически значимы при $p \leq 0{,}01$; ** при $p \leq 0{,}001$.

* Differences with group 1 are statistically valid at $p \leq 0.01$; ** at $p \leq 0.001$.

Таким образом, у пациентов с ОКС, которым выполнялось повторное стентирование коронарных артерий (1-я группа), чаще наблюдалась как более низкая, так и более высокая степень стенозирования коронарных артерий, чем у пациентов с ХКС, имеющих в анамнезе в течение предшествующих 6 мес. ИМпST с выполненной реваскуляризацией инфаркт-зависимой артерии стентами с лекарственным покрытием (2-я группа). При этом поражение огибающей артерии у пациентов 1-й группы отмечалось реже, а поражение передней межжелудочковой артерии выявлялось чаще. Поражение правой коронарной артерии наблюдалось практически в одинаковом числе случаев в обеих группах.

Все пациенты 2-й группы с ХКС имели сохраненную фракцию выброса ЛЖ (54–63 %). Пациенты 1-й группы с ОКС имели сохраненную и промежуточную фракцию выброса ЛЖ (46–67 %). Среднегрупповой показатель фракции выброса в 1-й группе пациентов с ОКС оказался статистически значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы с ХКС — 46,4 ± 0,8 относительно 59 ± 0,6 ($p \leq 0{,}001$). Нарушение сократимости миокарда установлено у 16 (57 %) пациентов 1-й группы с ОКС и только у 4 (17 %) пациентов 2-й группы с ХКС ($p \leq 0{,}01$).

По данным анамнеза установлены факторы риска ИБС в группах пациентов с острым и хроническим коронарными синдромами.

Гиперлипидемию статистически значимо чаще регистрировали у пациентов 1-й группы с ОКС ($p \leq 0{,}05$–$0{,}001$). При этом в обеих группах гипертоническая болезнь 3-й степени наблюдалась у всех пациентов ($p \leq 0{,}001$). Наличие хронической обструктивной болезни легких и ожирения I–II степени, а также табакокурения статистически значимо в группах не отличалось, наблюдалась лишь тенденция к их увеличению у пациентов 1-й группы с ОКС (табл. 2).

Несмотря на поддерживающую терапию статинами в обеих группах, в 1-й группе гиперлипидемия регистрировалась чаще, что вероятнее всего связано с более активным процессом атеросклероза, который, в отличие от пациентов из 2-й группы, привел к развитию ОКС.

У больных с ХКС (2-я группа) не наблюдалось значимого изменения уровня как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Показатели ИЛ-4, ИЛ-8 и ФНО-α у них находились в границах референсного интервала. У пациентов с ОКС, с ранее стентированными коронарными артериями (1-я группа), напротив, отмечались очень высокие среднегрупповые показатели, как провоспалительного ИЛ-8, так и противовоспалительного ИЛ-4 (табл. 3).

В результате, различия между группами по ИЛ-8, ИЛ-4 и ФНО-α оказались статистически значимыми ($p \leq 0{,}01$–$0{,}001$) с повышением данных интерлейкинов у пациентов 1-й группы с ОКС. При этом у всех пациентов (100 %) в группе с ОКС было установлено повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-8 выше референсных значений. Повышение уровня ИЛ-4, вероятно, имеет компенсаторный характер по отношению к провоспалительным цитокинам и может рассматриваться как положительный фактор, стабилизирующий течение заболевания. Статистически значимого изменения значений ФНО-α у пациентов с ОКС нами не установлено, что также можно рассматривать как фактор, облегчающий течение нестабильной стенокардии.

Таблица 2 / Table 2

Факторы риска ишемической болезни сердца в группах пациентов с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом
Risk Factors of CAD in different patients groups

Показатели / Indication	1-я группа / Group 1 (n = 28)		2-я группа / Group 2 (n = 24)		Статистическая значимость различий (t) / Statistics significance of differences (t)
	n	%	n	%	
Гиперлипидемия (ЛПНП >1,8 ммоль/л) / Hyperlipidemia (LDL >1.8 mmol/L)	14	50	6	25	$p \leq 0{,}001$ (3,7)
Гипертоническая болезнь 2-й и 3-й стадии / Hypertensive disease 2 and 3 stage	28	100	24	100	$p \leq 0{,}001$ (4,1)
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	5	19	3	12,5	$p > 0{,}05$ (0,9)
Табакокурение / Smoking	12	42,9	10	41,7	$p \leq 0{,}05$ (2,4)
Ожирение I–II степени / Obesity I–II stage	14	50	6	25	$p > 0{,}05$ (1,7)

Таблица 3 / Table 3

Уровень цитокинов в группах пациентов с острым коронарным синдромом и хроническим коронарным синдромом

Levels of cytokines in different patients groups

Группы пациентов / Groups of patients	ИЛ-4 (0–4 пг/мл)* / IL-4 (0–4 pg/ml)*	ИЛ-8 (0–10 пг/мл)* / IL-8 (0–10 pg/ml)*	ФНО-α (0–6 пг/мл)* / TNFα (0–6 pg/ml)*
1-я группа / Group 1 (n = 28)	359,80 ± 66,94	69,75 ± 18,25	1,83 ± 0,31
2-я группа / Group 2 (n = 24)	3,70 ± 0,24	7,34 ± 1,29	0,04 ± 0,004
Статистическая значимость различий (t) / Statistics significance of differences (t)	$p \leq 0{,}001$ (5,3)	$p \leq 0{,}01$ (3,4)	$p \leq 0{,}001$ (5,8)

* Референсный интервал по данным лаборатории.

* Reference interval according to laboratory data.

Рассматривая группу пациентов с повышением уровня интерлейкинов, необходимо отметить, что степень стенозирования коронарных артерий не являлось значимой, так как вне зависимости от степени поражения венечных артерий отмечалось повышение уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Однако нарушение сократимости миокарда по данным Эхо-КГ отмечалось у пациентов с повышением уровня ИЛ-4 более чем в 50 раз от верхней границы нормы. В клиническом анализе крови у пациентов с повышенным уровнем интерлейкинов отмечалось повышение СОЭ по сравнению с пациентами из второй группы.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХКС, имеющих в анамнезе в течение предшествующих 2–6 мес. инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с выполненной реваскуляризацией инфаркт-зависимой артерии стентами с лекарственным покрытием, не отмечено изменения уровня как про-, так и противовоспалительных цитокинов.

2. Отмечено повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов у всех пациентов, которым в течение предшествующих 2–6 мес. было выполнено стентирование инфаркт-зависимой артерии, и которые повторно были оперированы в связи с возникновением клинической картины ОКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятнее всего, повышение уровня ИЛ-4 имеет компенсаторный характер и наряду с незначительным повышением ФНО-α может рассматриваться как положительный фактор, стабилизирующий течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н., и др. Спонтанная диссекция коронарных артерий // Кардиология. 2019. Т. 59, № 9. С. 52–63. [Zhukova NS, Shakhnovich RM, Merkulova IN, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Kardiologiia*. 2019;59(9): 52-63. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2019.9.10269
2. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. [Интернет]. М., 2017. – 288 с. [Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. Natsional'nye rekomendatsii. [Internet]. Moscow, 2017. 288 p. (In Russ.)] Доступ по ссылке: https://scardio.ru/content/Guidelines/Cardiovascular-prof-2017.pdf
3. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) // Евразийский кардиологический журнал. 2020. Т. 1. С. 4–77. [Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI). *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:4-77. (In Russ.)] DOI: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77
4. Bajraktari G, Jashari H, Ibrahimi P, et al. Complete revascularization for patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Coron Artery Dis*. 2018;29(3): 204-215. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000602
5. Cui K, Lyu S, Song X, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Staged Percutaneous Coronary Intervention for Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Disease. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):334-342. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.04.048
6. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, et al. Complete or culprit-only revascularization patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary interven- tion for: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(4):315-324. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.047
7. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, et al. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031

8. George J, Mathur R, Shah AD, et al. Ethnicity and the first diagnosis of a wide range of cardiovascular diseases: Associations in a linked electronic health record cohort of 1 million patients. *PLoS One*. 2017;12(6): e0178945. DOI: 10.1371/journal.pone.0178945
9. Helwani MA, Amin A, Lavigne P, et al. Etiology of Acute Coronary Syndrome after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1084-1091. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002107
10. Khera AV, Kathiresan S. Is coronary atherosclerosis one disease or many? Setting realistic expectations for precision medicine. *Circulation*. 2017;135(11):1005-1007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026479
11. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, et al. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4): CD012318. DOI: 10.1002/14651858.CD012318.pub2
12. Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(6):906-913. DOI: 10.1309/Q3E6-KF0Q-D3U3-YL6T
13. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract*. 2019;8:1-11. DOI: 10.2147/IPRP.S133088
14. Min X, Lu M, Tu S, et al. Serum cytokine profile in relation to the severity of coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4013685. DOI: 10.1155/2017/4013685
15. Mirzaei H, Ferns GA, Avan A. Cytokines and microRNA in coronary artery disease. *Adv Clin Chem*. 2017;82:47-70. DOI: 10.1016/bs.acc.2017.06.004
16. Moreno Velásquez I, Gajulapuri A, Leander K, et al. Serum IL8 is not associated with cardiovascular events but with all-cause mortality. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):34. DOI: 10.1186/s12872-019-1014-6
17. Osman M, Khan SU, Farjo PD, et al. Meta-analysis comparing complete versus infarct-related artery revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel coronary disease. *Am J Cardiol*. 2020;15;125(4):513-520. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.11.017
18. Pimor A, Auffret V, Didier R, et al. Immediate complete revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease treated by primary percutaneous coronary intervention: Insights from the ORBI registry. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(11):656-665. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.08.005
19. Pineda AM, Carvalho N, Gowani SA, et al. Managing multivessel coronary artery disease in patients with ST-elevation myocardial infarction: a comprehensive review. *Cardiol Rev*. 2017;25(4):179-188. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000110
20. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(43):3195-3201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362
21. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации за январь–декабрь 2018 года [интернет]. [Estestvennoe dvizhenie naselenija v razreze sub#ektov Rossiiskoi Federacii za janvar'–dekabr' 2018 goda. [internet] (In Russ.)] Режим доступа: https://www.gks.ru/free_doc/2018/demo/edn12-18.htm. Дата обращения: 03.09.2021.

◆ Информация об авторах

Владимир Станиславович Василенко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

Елена Анатольевна Курникова — канд. мед. наук, руководитель Регионального сосудистого центра. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru

◆ Information about the authors

Vladimir S. Vasilenko – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru

Elena A. Kurnikova – MD, PhD, Head of Regional Vascular Center. St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kurnikovaelena221281@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Вадим Александрович Гостимский — аспирант, кафедра госпитальной терапии с курсом ВПТ и профессиональных болезней. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Сергей Валерьевич Шендеров — канд. мед. наук, заведующий отделением РХМДиЛ. Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s.shenderov@mail.ru

Александр Евгеньевич Блинов — научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aleks.blinov@mail.ru

Ольга Николаевна Варламова — научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ol.varlamova@bk.ru

Елена Александровна Дементьева — младший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: zorra2@yandex.ru

◆ Information about the authors

Vadim A. Gostimskiy – postgraduate student, Department of Hospital Therapy with Military Therapy and Occupational Medicine Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gostimsky@hotmail.com

Sergey V. Shenderov – MD, PhD, Head of Separation Endovascular Surgery. St. Petersburg State Budget Institution Health Care, City Hospital No. 26, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.shenderov@mail.ru

Aleksandr E. Blinov – Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aleks.blinov@mail.ru

Olga N. Varlamova – Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ol.varlamova@bk.ru

Elena A. Dementeva – Junior researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zorra2@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12351-61

ГИПЕРЛАКТАТЕМИЯ И ЛАКТАТ-АЦИДОЗ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

© Н.В. Паршина, Л.А. Данилова, Н.С. Дехтярева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Паршина Н.В., Данилова Л.А., Дехтярева Н.С. Гиперлактатемия и лактат-ацидоз в практике педиатра // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 51–61. https://doi.org/10.17816/PED12351-61

Поступила: 08.04.2021 Одобрена: 17.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

Оценка уровня лактата / молочной кислоты крови педиатром порой вызывает затруднения. Лактат — это продукт клеточного метаболизма глюкозы, жирных кислот, некоторых заменимых аминокислот. Норма лактата в крови не определена международными стандартами, поэтому зависит от методики и реактивов, применяемых в лаборатории. Уровень лактата в крови — результат равновесия между процессами его образования и утилизации. Ведущими причинами повышения лактата крови являются анаэробная мышечная активность (тяжелые упражнения, приступы судорог), заболевания легких и сердца (дыхательная недостаточность, недостаточность кровообращения), нарушение функции печени и почек, сахарный диабет, сепсис, шоки, некоторые тяжелые отклонения в состоянии новорожденных детей, митохондриальные болезни, лекарственные препараты, гиповитаминозы. Не исчерпаны как диагностические, так и прогностические возможности интерпретации уровня лактата крови. Лактат-ацидоз — опасное осложнение гиперлактатемии, вызванное некоторыми патологическими состояниями (заболеваниями или синдромами), которое может закончиться смертельным исходом. Выявление причины лактат-ацидоза представляется решающим фактором для выбора стратегии лечения. Лактатацидотическая кома — редкое, но возможное осложнение сахарного диабета, требующее интенсивного комплексного лечения в отделениях интенсивной терапии. Педиатр должен уметь оценить уровень лактата в крови, проанализировать возможные причины гиперлактатемии, знать алгоритм действий при развитии лактат-ацидоза.

Ключевые слова: лактат; лактат-ацидоз; лактатацидотическая кома; митохондриальные болезни; диагностика; лечение.

HYPERLACTATEMIA AND LACTATE ACIDOSIS IN THE PRACTICE OF PEDIATRICIANS

© N.V. Parshina, L.A. Danilova, N.S. Dekhtyareva

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Parshina NV, Danilova LA, Dekhtyareva NS. Hyperlactatemia and lactate acidosis in the practice of pediatricians. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(3):51-61. https://doi.org/10.17816/PED12351-61

Received: 08.04.2021 Revised: 17.05.2021 Accepted: 23.06.2021

Assessment of blood lactate / lactic acid levels by a General pediatrician is sometimes difficult. Lactate is a product of cellular metabolism of glucose, fatty acids, and some interchangeable amino acids. The norm of lactate in the blood is not defined by international standards, so it depends on the methodology and reagents used in the laboratory. The level of lactate in the blood is the result of an equilibrium between the processes of its formation and utilization. The leading causes of increased blood lactate are anaerobic muscle activity (heavy exercise, seizures), impaired liver and kidney function, lung and heart diseases (respiratory failure, circulatory failure), diabetes, sepsis, regional tissue circulatory disorders (burns and injuries), shocks, some severe abnormalities in the condition of newborns, mitochondrial diseases, and medications. Lactatacidosis is a rare dangerous complication caused by certain pathological conditions (diseases or syndromes), which can end in death. Identification of the cause of lactic acidosis and differential diagnosis of its type is a crucial factor for choosing a treatment strategy. Lactatacidotic coma in diabetes mellitus is a rare, but possible complication, that requires intensive complex treatment in intensive care units. The pediatrician should be able to assess the level of lactate in the blood, analyze the possible causes of hyperlactatemia, and know the algorithm of actions in the development of lactate acidosis.

Keywords: lactate; lactic acidosis; lactic acidotic coma; mitochondrial diseases; diagnosis; treatment.

Исключение разных вариантов нарушений гликемии входит в диагностический алгоритм детского эндокринолога, педиатра, неонатолога, невропатолога, хирурга и других специалистов. Лабораторным стандартом считается сопряженное исследование показателей глюкозы и лактата капиллярной крови. Оценка уровня лактата / молочной кислоты крови педиатром широкого профиля может вызывать затруднения. Базисного курса биохимии, из которого известно, что лактат — это продукт анаэробного гликолиза, часто бывает недостаточно для пояснения отклонений в полученных результатах. При выявлении нарушений концентрации лактата необходима адекватная оценка ее причины и предупреждение возможных осложнений гиперлактатемии.

Лактат — это продукт клеточного метаболизма, соль молочной кислоты, образующаяся при замещении иона водорода молочной кислоты на Na^+ или K^+ [4, 9]. Лактат образуется в процессе анаэробного окисления глюкозы (рис. 1), превращений аланина, а также глицероальдегида — компонента простых липидов. Непосредственно лактат является тупиком метаболизма. Все его превращения происходят через пируват.

При достаточном поступлении кислорода пируват подвергается метаболизму в митохондриях путем окислительного декарбоксилирования до ацетил-КоА и далее в цикле трикарбоновых кислот окисляется до конечных продуктов [8].

При гипоксии пируват не поступает в митохондрии, а превращается в лактат с участием фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [4]. Эта реакция обратима (рис. 2).

Лактат является и промежуточным продуктом внемитохондриального окисления жирных кислот и необходим для синтеза некоторых заменимых аминокислот (аланин, глицин, серин и др.). Аланин синтезируется в мышечной ткани из молочной кислоты, а далее легко превращается в печени в глюкозу. Этот процесс носит название глюкозо-аланинового цикла (рис. 3) и служит одним из основных путей глюконеогенеза в печени [3].

Практически все клетки способны вырабатывать лактат. Ткани с высоким уровнем метаболизма: слизистая тонкого кишечника (10 %), мозг (20 %), кожа (25 %), скелетные мышцы (25 %), а клетки крови — эритроциты (20 %) — вносят наибольший вклад в ежедневную продукцию лактата, формируя его нормальный уровень в крови ≈1,3 ммоль/л (рис. 4)

В клетках, которые не содержат митохондрий, например в эритроцитах, пируват под действием ЛДГ превращается в лактат, который перемещается из клеток и транспортируется в другие ткани для производства энергии. Лактат при этом не являет-

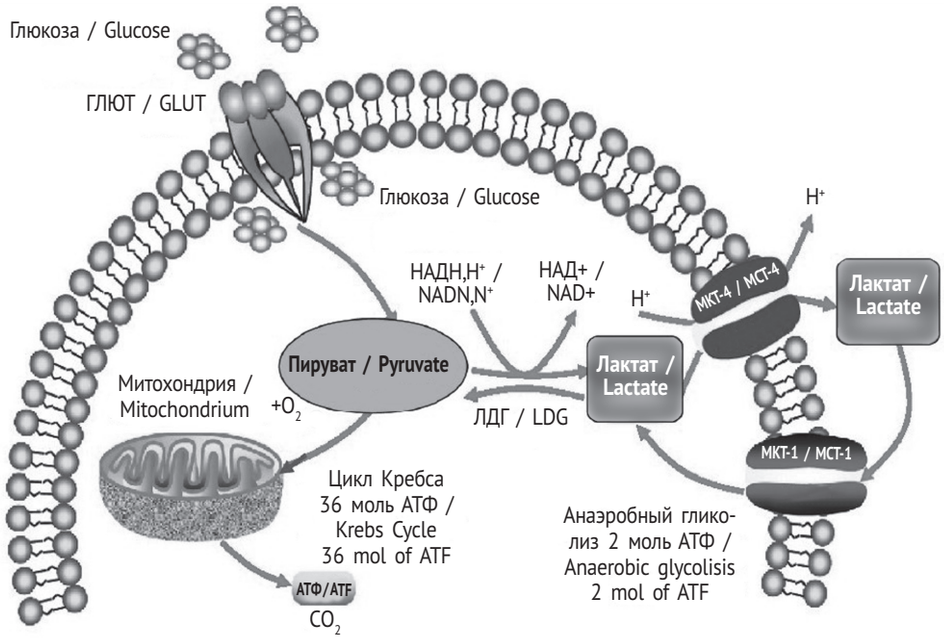


Рис. 1. Метаболизм глюкозы до лактата [8]. Здесь и на рис. 2–4: НАД — никотинамидадениндинуклеотид, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МКТ — монокарбоксильный транспортер, АТФ — аденозинтрифосфат

Fig. 1. Glucose to lactate Metabolism [8]. NAD – nicotinamide adenine dinucleotide, LDG – lactate dehydrogenase, MCT – monocarboxylic conveyo, ATF – adenosine triphosphate

ся конечным продуктом метаболизма, удаляемым из организма. Утилизация молочной кислоты происходит в печени (60 %) и почках (30 %), в меньшей степени — в сердце и скелетных мышцах. Лактат потребляется, прежде всего, печенью и почками в процессе глюконеогенеза, в ходе которого он превращается в пируват и далее в глюкозу [9].

Таким образом, физиологическая роль лактата в организме заключается в том, что во время любого стресса он становится одним из источников энергии и может участвовать как в синтезе, так и утилизации глюкозы. В покое лактат обеспечивает 7 %, а во время физических нагрузок — 25 % энергии. Потребность в молочной кислоте повышается при высоких физических или умственных нагрузках, во время активного роста и развития организма [8].

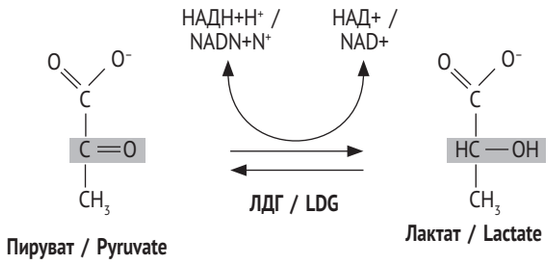


Рис. 2. Реакция превращения пирувата в лактат [4]
Fig. 2. Pyruvate-to-lactate conversion reaction [4]

Норма лактата в крови не определена международными стандартами, поэтому его оценка зависит от методики и реактивов, применяемых в лаборатории. В большинстве работ используются пороговые значения между 2,0 и 2,5 ммоль/л

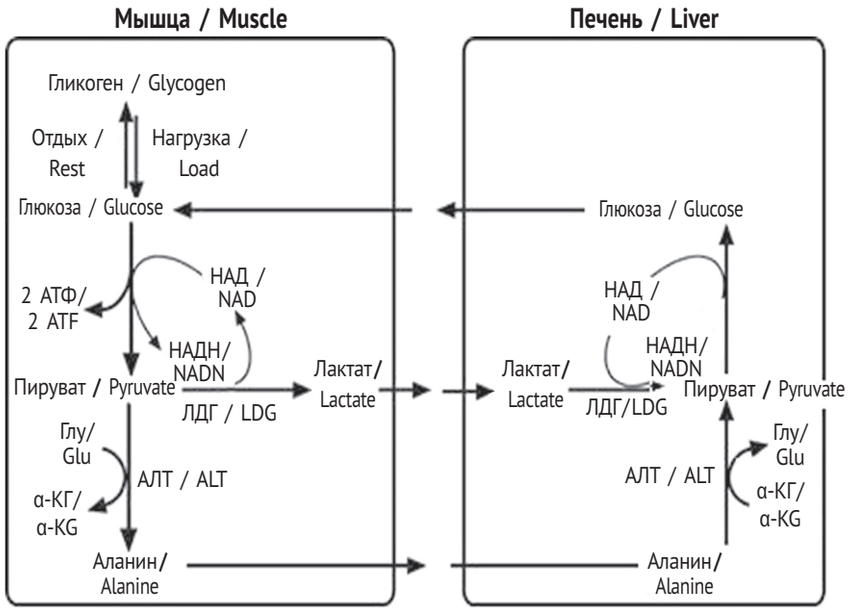


Рис. 3. Глюкозо-аланиновый цикл [3]
Fig. 3. Glucose-alanine cycle [3]

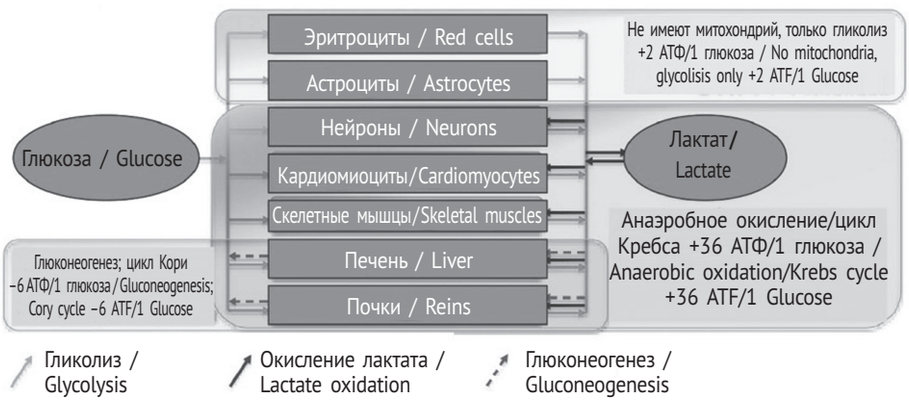


Рис. 4. Обмен лактата в организме [8]
Fig. 4. Lactate Metabolism in the body [8]

и гиперлактатемией называют повышение уровня лактата в крови выше 2,5 ммоль/л [8, 15, 26, 29, 36].

Увеличение уровня лактата может быть результатом его повышенной продукции, сниженной элиминации или того и другого одновременно.

Клинически значимые уровни лактата при критических состояниях [15]:

- умеренно увеличенный — 3,5–4,5 ммоль/л;
- значительно увеличенный — >4,5 ммоль/л;
- при увеличении лактата >8,0 ммоль/л летальность увеличивается до 90 %!

Ведущие причины повышения лактата крови:

1. Анаэробная мышечная активность (тяжелые упражнения, приступы судорог).

Лактат, как конечный продукт анаэробного гликолиза, является индикатором анаэробного метаболизма клеток. Физиологические механизмы подключения анаэробного гликолиза в основном связаны с выполнением интенсивной физической нагрузки. Повышение уровня лактата указывает на неспособность аэробных систем энергообеспечения преодолеть физическую нагрузку. Уровень молочной кислоты может быть превышен в 5 и даже 10 раз. Но это явление кратковременное, организм быстро компенсирует возникший дисбаланс. Компенсация осуществляется обычно за счет гипервентиляции [8].

Исследование лактата в спортивной медицине позволяет анализировать интенсивность физических нагрузок и степень восстановления после них: при достаточном уровне лактата повышается предел работоспособности и выносливость. При профессиональных спортивных тренировках учитывают два показателя лактата в крови: 2 ммоль/л — аэробный порог; 4 ммоль/л — анаэробный порог. Нагрузки до уровня 2 ммоль/л, то есть аэробного порога, покрываются оксидативным (кислородным) обменом веществ. До 4 ммоль/л — смешанный режим кислородно-бескислородный, выше 4 ммоль/л — включается анаэробный гликолиз [8].

Во время большого судорожного припадка уровень лактата может повышаться как вследствие ларингоспазма (что приводит к гипоксии), так и по причине гиперпродукции лактата в мышцах. После прекращения припадка производство лактата прекращается, и лактат быстро метаболизируется. Однако постоянно повышенный уровень лактата в течение 1–2 ч после приступа может указывать на сопутствующую патологию и требует дальнейшего анализа [15].

2. Нарушение функции печени и почек.

Глюкоза и лактат связаны через гликолиз и глюконеогенез. Глюконеогенез осуществляется в печени и почках, конвертируя циркулирующий лактат в пируват, а далее в глюкозу. Лактат, образовавшийся в интенсивно работающих мышцах и в клетках с преобладающим анаэробным способом катаболизма глюкозы, поступает в кровь, а затем в печень. Далее образовавшийся пируват включается в глюконеогенез, а образовавшаяся глюкоза поступает в кровь и поглощается скелетными мышцами. Эту последовательность событий называют «глюкозо-лактатным циклом» или «циклом Кори» [3, 4, 9] (рис. 5).

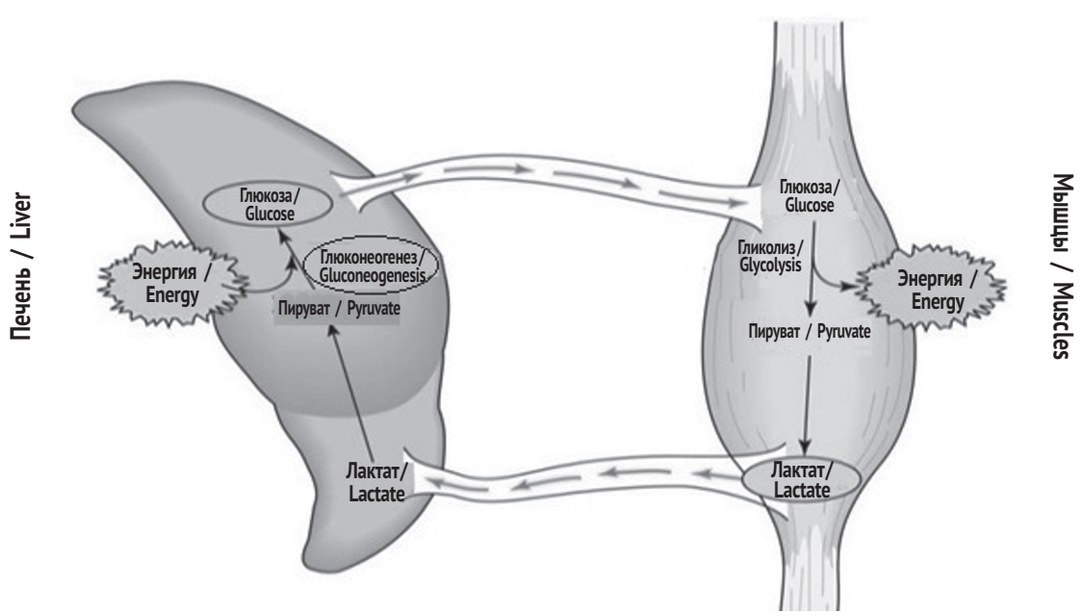


Рис. 5. Гликолиз в мышцах и глюконеогенез в печени (цикл Кори) [9]
Fig. 5. Glycolysis in muscles and gluconeogenesis in liver (CORI cycle) [9]

Развитие дисфункции печени и почек может сопровождаться нарушениями использования лактата при глюконеогенезе и, как следствие, гиперлактатемией. Любое состояние, при котором печень становится лактатпродуцирующим (а не лактатпотребляющим) органом, приводит к серьезным нарушениям метаболизма молочной кислоты. При этом низкие уровни глюкозы в сочетании с высокими уровнями лактата указывают на нарушение цикла Кори, например, при гликогенозах (болезнь Гирке) [16, 18]. Почки так же осуществляют клиренс лактата в основном через глюконеогенез, а не посредством экскреции.

3. Заболевания легких и сердца.

В клинической практике традиционно уровень лактата в крови применяется для мониторирования уровня тканевой гипоксии. При снижении доставки кислорода к клеткам увеличивается продукция лактата и повышается его концентрация в крови [2]. Таким образом, гиперлактатемия представляет собой универсальную патологическую реакцию на ситуации, связанные с любым видом гипоксии.

Для острой дыхательной недостаточности (ОДН) характерно увеличение уровня лактата в крови:

- умеренная ОДН — норма или увеличение лактата до 3 ммоль/л;
- выраженная ОДН — увеличение концентрации лактата до 4–5 ммоль/л;
- тяжелая ОДН — увеличение лактата более 5 ммоль/л.

Гиперлактатемия может развиться и при тяжелом приступе бронхиальной астмы за счет чрезмерной мышечной работы.

Повышение уровня лактата наблюдается при острой и хронической недостаточности кровообращения (НК), коррелируя со степенью ее тяжести. При острой НК уровень лактата обычно превышает 5 ммоль/л. При прогрессировании НК концентрация лактата может достигать 15 ммоль/л и более [15].

4. Сахарный диабет.

У пациентов с сахарным диабетом (СД), в частности при разрегулированном СД 1-го типа, уровень лактата в плазме может быть повышен. Механизмы, лежащие в основе диабет-ассоциированной гиперлактатемии, включают существенные изменения метаболизма внутриклеточной глюкозы в чувствительных к инсулину тканях. Дефицит инсулина ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс (ПВДК), катализирующий образование из пирувата ацетил-КоА и далее окисление его до конечных продуктов в цикле Кребса. Ингибирование ПВДК приводит к образованию избытка пировиноградной кислоты, которая превращается в лактат. Обычное соотношение концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови 10 : 1 сдвигается в сторону лактата [4, 9, 21].

Повышенный уровень лактата при диабетическом кетоацидозе (ДКА) может быть связан не только с изменением метаболического профиля, но и по причине гипоперфузии [25, 37].

5. Лекарственные препараты.

Особое место среди этиологических факторов гиперлактатемии занимает прием бигуанидов. Терапия СД бигуанидами сопровождается лактат-ацидозом вследствие снижения активности ферментов ПВДК, приводящего к нарушению окислительного фосфорилирования в печени и ингибированию глюконеогенеза. В 1977 г. бигуанид фенформин был запрещен к применению в США, поскольку в ряде случаев приводил к развитию лактат-ацидоза, в том числе со смертельным исходом [14].

В настоящее время метформин является препаратом, эффективно используемым для лечения СД 2-го типа. Метформин также принадлежит к классу бигуанидных соединений, однако по химической структуре он значительно отличается от фенформина. Более того, метформин не нарушает метаболизм лактата в печени, хотя его способность угнетать глюконеогенез в печени потенциально может приводить к повышению концентрации неизрасходованного лактата в плазме крови и развитию лактат-ацидоза. С учетом принадлежности фенформина и метформина к одному химическому классу лекарственных средств (бигуаниды), а также того, что механизмы действия обоих препаратов предполагают возможность накопления лактата в плазме крови, клеймо «повышенный риск развития лактат-ацидоза» было перенесено с фенформина на метформин почти автоматически [38].

Следует подчеркнуть, что при почечной или печеночной недостаточности даже минимальная доза бигуанидов может вызвать лактат-ацидоз в результате кумуляции препарата в организме [22, 27, 34].

К повышению уровня лактата может приводить использование и других лекарственных средств — адреналина, преднизолона, глюкагона, салицилатов, препаратов налидиксовой кислоты, сульфасалазина, противовирусных средств и др. [23, 33].

6. Сепсис.

Некоторые авторы расценивают повышение лактата не только как маркер гипоперфузии, но и как показатель воспаления или метаболического стресса. Усиление анаэробного гликолиза, индуцированного воспалением, ассоциированным с сепсисом, в настоящее время рассматривается как наиболее вероятный механизм гиперлактатемии [15]. Кроме того, уровни лактата при сепсисе могут

увеличиваться вследствие адренергической стимуляции. Одним из механизмов повышения лактата считается также повреждение ПВДК эндотоксином бактерий [26]. Постоянная гиперлактатемия при сепсисе в большей степени может быть следствием сниженного клиренса лактата, чем его повышенной продукции, поскольку одно из распространенных осложнений сепсиса — это острое повреждение почек [15, 35].

Уровень лактата положительно коррелирует с тяжестью сепсиса, его осложнениями и летальностью, имеет прогностическое значение в развитии полиорганной недостаточности [15, 30].

7. Регионарное нарушение кровообращения тканей (ожоги и травмы), шоки.

Кровопотери, шок, возникающие вследствие тяжелых травм, часто являются причиной тканевой гипоперфузии. При длительно сохраняющихся анаэробных условиях лактат не может окисляться до пирувата ввиду недостатка НАД (никотинамидадениндикуклеотид) и $НАДН_2$, коферментов ЛДГ, образующихся при аэробном расщеплении глюкозы. В нормальных условиях возможно повторное окисление $НАДН_2$ до НАД в митохондриях посредством цепочки электронного транспорта, связанного с окислительным фосфорилированием. При снижении доставки кислорода к клеткам электронный транспорт сразу же прекращается. НАД становится недоступным для окисления лактата, в результате чего происходит накопление последнего [3, 9].

Доступность кислорода на тканевом уровне — важная детерминанта окислительно-восстановительного потенциала клеток. Повышенный уровень лактата является маркером гипоксии мозга. Высокое содержание лактата всегда указывает на критическое состояние пациента и является прогностически неблагоприятным [29].

8. Гиповитаминозы.

Образующийся из лактата пируват подвергается окислительному декарбоксилированию (2-й этап аэробного распада углеводов). Процесс окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты (рис. 6) катализирует сложный ферментативный ПВДК, включающий 3 фермента и 5 кофакторов [тиаминдифосфат (ТДФ) — витамин $В_1$, ЛК — липоевая кислота, ацетил-КоА, флавинадениндинуклеотид (ФАД) — витамин $В_2$, НАД — витамин РР]. Таким образом, дефицит витаминов также может привести к нарушению активности ферментов, избыточному накоплению пирувата и лактата [3, 23].

9. Гиперлактатемия у новорожденных детей.

Тест на лактат имеет особое значение в практике отделений патологии новорожденных [6]. Наиболее часто увеличение концентрации лактата в плазме крови у новорожденных обусловлено тяжелой гипоксией различного генеза и указывает на сдвиг обменных процессов в сторону анаэробного гликолиза. Высокие уровни лактата в крови представляются надежным инструментом для оценки тяжести асфиксии у родившихся детей с низкой оценкой по шкале Апгар. Однако концентрация лактата является также маркером метаболического ацидоза, сепсиса, поэтому результаты динамического наблюдения за уровнем лактата в раннем неонатальном периоде бывают неоднозначны. В таком случае диагностическая ценность этого показателя обладает низкой чувствительностью [6].

Исследование концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии применяют как скрининговый метод диагностики респираторных и гемодинамических нарушений. Высокие показатели лактата в плазме крови при поступлении новорожденного в отделение реанимации являются неблагоприятным прогностическим признаком и свидетельствуют о высоком риске летального исхода [13].

Полученные на 30-й минуте после родов показатели дефицита оснований и уровня лактата крови у новорожденных могут быть использованы в качестве прогностических признаков неврологических нарушений после перенесенной перинатальной асфиксии. Лактатемия меньше 5 ммоль/л и/или дефицит оснований менее 10 ммоль/л не приводили к неврологическим осложнениям. Концентрация лактата более 9 ммоль/л была связана с умеренной

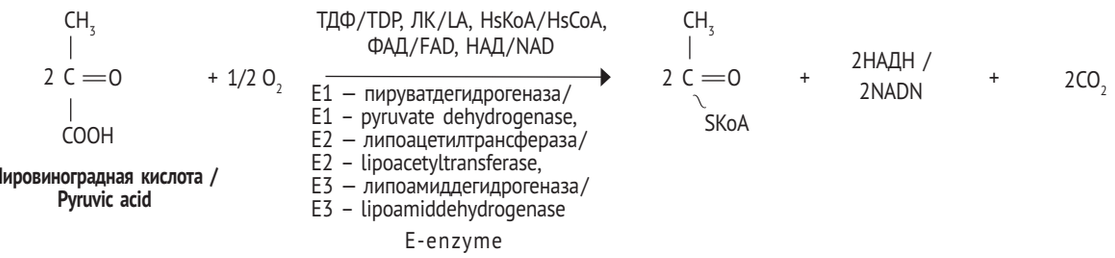


Рис. 6. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты [3]
Fig. 6. Oxidative decarboxylation of pyruvic acid [3]

или тяжелой энцефалопатией с чувствительностью 84 % и специфичностью 67 % [20].

10. Митохондриальные заболевания.

Митохондриальные болезни (МБ) или митохондриальные цитопатии — это обширная группа заболеваний, обусловленных генетическими, структурными и биохимическими дефектами митохондрий, нарушением тканевого дыхания и, как следствие, недостаточностью энергетического обмена.

В результате окислительного фосфорилирования происходит синтез АТФ. Это особенно важно для нервной ткани, которая зависит от уровня окислительного метаболизма глюкозы, чем и объясняют системный характер клинических проявлений при МБ, но с преимущественным поражением центральной нервной и мышечной систем [28]. Однако у многих пациентов можно наблюдать отклонения и со стороны **сердечно-сосудистой системы** (кардиомиопатия, чаще гипертрофическая, нарушения ритма сердца), **почек** (тубулопатии по типу синдрома де Тони–Дебре–Фанкони: фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия, метаболический ацидоз, почечная недостаточность), **печени** (гепатомегалия, печеночная недостаточность), **желудочно-кишечного тракта** (рвота, диарея, атрофия ворсинок кишечника, экзокринная недостаточность поджелудочной железы), **системы кроветворения** (панцитопения), **эндокринной системы** (задержка роста, нарушение полового развития, гипогликемия, сахарный и несахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоидизм, гипопитуитаризм) [12, 17].

Частота встречаемости митохондриальных заболеваний по данным разных авторов колеблется от 1–2 : 10 000 до 1 : 35 000 человек [17, 28, 32].

По происхождению МБ делят на первичные (наследственные) и вторичные. Генетические нарушения в митохондриях находятся под двойным контролем — ядерной и митохондриальной ДНК. Ведущие причины возникновения первичной (наследственной) митохондриальной патологии — это мутации в генах, кодирующих белки, задействованные в процессах энергообмена клеток, включая нарушения процессов окислительного фосфорилирования, цикла Кребса, активности ПВДК, цитохрома С-оксидазы, электронно-транспортной цепи митохондрий, карнитин-пальмитил-трансферазы 1, дефекты окисления жирных кислот и др. [11].

К настоящему времени известно более 2000 генов, прямо или косвенно контролирующих функцию митохондрий [10, 24, 32], в том числе по данным OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [31]. Величина клинических проявлений генетического дефекта при МБ может быть большой или малой, и она может существенно изменяться, медленно нарастая во времени.

Тяжелые формы МБ проявляются уже в неонатальном периоде, в то время как более легкая форма может не иметь клинических проявлений вплоть до подросткового возраста.

Симптомы неонатальной формы МБ часто носят тяжелый характер, манифестируют обычно как «метаболический кризис» в сочетании с поражением одного или нескольких органов [6]. Характерно появление с первых дней жизни ребенка дыхательных (диспноэ, одышка, обструктивные состояния) и неврологических (мышечная гипотония, судороги, эпизоды нарушения сознания) расстройств; возможны отказ от пищи, рвота, гепатомегалия, сыпь на коже. В дальнейшем отмечаются задержка физического и умственного развития, мышечная слабость. МБ могут сопровождаться аномалией развития органов зрения и слуха [17].

Melas-синдром (мутация A3243G в гене *MTTL1* транспортной РНК аминокислоты лейцина), синдром Merrf (точечные мутации митохондриальной ДНК), синдром Narp [мутации гена АТФазы матричной ДНК (MTATP6; MIM *516060)], синдром Кернса–Сейра — наиболее известные и относительно часто встречающиеся формы митохондриальных энцефаломиопатий [7, 32].

Малозначимые дефекты ферментов митохондрий приводят лишь к неспособности пациента выдерживать физическую нагрузку, соответствующую его возрасту, и не сопровождаются серьезными болезненными проявлениями. Симптоматика легкой формы МБ довольно вариабельна и порой имеет непостоянный характер. Как правило, клиническому проявлению предшествует стресс, приступ судорог или инфекция.

Общим для МБ является низкий «порог» чувствительности к дефициту кислорода, проявляющийся в склонности к лактат-ацидозу, поскольку мутации ферментативного митохондриального комплекса в дыхательной цепи (что может быть причиной нарушения реакций фосфорилирования/дефосфорилирования) могут приводить к накоплению лактата. Подобные клинические проявления могут быть схожими с **синдромом Рейо** (невоспалительная энцефалопатия, сопровождающаяся жировой инфильтрацией печени, повышением уровней печеночных трансаминаз или аммиака в сыворотке крови в три раза и более у детей старше 5 лет, переносивших грипп и получавших салицилаты), но развиваются у детей в возрасте до 5 лет с различными метаболическими болезнями. Такие отклонения характеризуют

как Рейо-подобный синдром [17]. Эта патология может быть обусловлена также наследственными нарушениями окисления жирных кислот, дефицитом среднецепочечной ацил-коэнзим А-дегидрогеназы, дефектами в метаболизме аминокислот или в цикле обмена мочевины [11, 36].

Дисфункция митохондрий может иметь вторичный приобретенный характер, сопровождая основной патологический процесс [17].

Митохондриальные болезни трудны для диагностики. Одна и та же мутация может вызывать разные симптомы, а один и тот же клинический фенотип — формировать разные мутации. Для постановки диагноза МБ важен комплексный подход, основанный на генеалогическом, клиническом, биохимическом, морфологическом (гистологическом), молекулярно-генетическом анализе [32].

Важно учитывать, что гиперлактатемия является ведущей биохимической аномалией у детей с МБ, и при отсутствии гипоксии ее следует рассматривать как основной маркер для подтверждения нарушений метаболизма митохондрий [24].

Лактат-ацидоз является клиническим синдромом, возникающим при повышении уровня лактата крови вследствие его гиперпродукции и/или снижения элиминации [15, 26], а также формой метаболического ацидоза, обусловленного резким увеличением содержания в крови лактата (более 5,0 ммоль/л) и снижением pH ниже 7,35.

Для пациентов с лактат-ацидозом характерны общая слабость, усталость, апатия, тошнота и рвота, шумное глубокое дыхание (Куссмауля), угнетение сознания, кома.

Используется следующая классификация лактат-ацидоза [6, 15, 26]:

тип А — наблюдается при гипоксии и гипоперфузии. Тканевая гипоксия развивается при отравлении CO, тяжелой астме и тяжелой анемии, недостаточности кровообращения, отеке легких. Гипоперфузия развивается также в состоянии шока (кардиогенного, геморрагического, септического);

тип В — возникает при нормальной оксигенации тканей. Его также называют «метаболическим», так как его причиной могут быть патология печени, почек, СД. Подразделяется на 3 подтипа:

B1 — при уже существующем метаболическом заболевании (СД, болезни печени и почек, некоторые инфекции, неопластические процессы, судорожный синдром, травмы и др.);

B2 — обусловлен некоторыми препаратами или ядами (ацетаминофен, салицилаты, бигуаниды, кокаин, диэтиловый эфир, метанол, этанол, теофилин и др.);

B3 — включает достаточно редкие врожденные аномалии, связанные с нарушением митохондриального окисления пирувата.

Тип А — наиболее часто встречающийся в клинической практике. Тип В — расстройства данного типа не сопровождаются тканевой гипоксией вплоть до терминальных стадий заболеваний.

Лактат-ацидоз (молочнокислая кома) — крайне редкое, очень опасное осложнение лактат-ацидоза, вызванное некоторыми патологическими состояниями (заболеваниями или синдромами), которое может закончиться летальным исходом [5, 15, 20].

Выявление причины лактат-ацидоза и дифференциальная диагностика его типа считаются решающим фактором для выбора стратегии лечения. В качестве факторов, способствующих развитию лактат-ацидоза, могут рассматриваться следующие состояния: инфекционные и воспалительные заболевания, массивные кровотечения, МБ, СД. Встречается чаще у взрослых по причине хронического алкоголизма и других интоксикаций, тяжелых физических нагрузок, печеночной или почечной недостаточности [15]. Почти половина случаев тяжелого лактат-ацидоза приходится на пациентов с СД.

Лактатацидотическая кома (ЛАК) у больных СД встречается значительно реже (0,006–0,008 %), чем диабетическая кетоацидотическая кома (ДКАК). ЛАК при СД развивается вследствие избыточного накопления в крови и тканях молочной кислоты, что, в свою очередь, приводит к ацидозу. Предрасполагают к развитию ЛАК у таких пациентов тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек [1, 25].

Клиника ЛАК развивается обычно достаточно быстро, в течение нескольких часов. У больных появляются жажда, тошнота, рвота, головные боли, боли в животе, диффузные мышечные и загрудинные боли, учащение дыхания, сонливость или бессонница. В динамике состояние пациентов прогрессивно ухудшается [1, 5, 19]. Отсутствуют признаки, характерные для ДКАК (сухость кожи, слизистых оболочек и языка, запаха ацетона в выдыхаемом воздухе). Нет кетонемии.

Для ЛАК при СД характерны: чаще небольшая гипергликемия (иногда нормогликемия), концентрация молочной кислоты в сыворотке >4,0 ммоль/л, снижение pH крови <7,35, снижение также концентрации гидрокарбонатных ионов (HCO_3) до 10 ммоль/л и ниже (в норме около 20 ммоль/л). Выявляются гиперазотемия и гиперлипидемия [5].

Лечение при лактат-ацидозе нужно начинать в соответствии с причиной, которая его вызвала. При хронической почечной недостаточности необходимо провести гемодиализ или перитонеаль-

ный диализ, при СД исключить прием бигуанидов. Одновременно нужно нормализировать параметры внутренней среды — pH, pO_2, HCO_3, Na^+, K^+ [1, 21].

Лактат-ацидоз представляет серьезную угрозу из-за высокого риска отека мозга и летального исхода. Вероятность смерти повышается при отсутствии медицинской помощи в ближайшие часы после возникновения первых симптомов.

На догоспитальном этапе необходимо использование инфузии физиологического раствора, оксигенотерапию.

Основные принципы лечебной тактики ЛАК при СД в реанимационном отделении или отделении интенсивной терапии не отличаются от терапии ДКАК, однако имеют ряд особенностей. Инсулинотерапию проводят микроструйными [0,05–0,1 ед/(кг·ч)] внутривенными введениями на 5 % глюкозе в связи с невысокими уровнями гликемии. Ведущее значение имеет устранение ацидоза. В тяжелых случаях, при уровнях pH крови 7,0–7,1 и ниже, лечение включает внутривенное капельное введение бикарбоната натрия, перитонеальный диализ или гемодиализ, искусственную вентиляцию легких, медикаментозную коррекцию сопутствующих заболеваний [1, 5]. К сожалению, прогноз при лактатацидотической коме часто неблагоприятный. Летальность достигает 70–80 %.

При установленном диагнозе МБ проводится патогенетическое и симптоматическое лечение, поскольку лечение пока только разрабатывается. Терапия осуществляется энерготропными препаратами, к которым относят: кофакторы энергообмена (витамины группы B, PP, L-карнитин), антиоксиданты (витамины C, E), вещества, переносящие электроны (коэнзим Q, цитохром C, янтарная кислота), нацеленные на нормализацию метаболизма и обеспечение адекватной энергетики митохондрий. В лечении очень важно соблюдение диеты, режима дозированных нагрузок, медикаментозная коррекция неотложных состояний [17, 32]. К сожалению, МБ с трудом поддаются лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка уровня лактата важна как специалистами в отделениях реанимации и интенсивной терапии, хирургии, травматологии, роддомах и перинатальных центрах, спортивной медицине, так и педиатрами широкого профиля. Необходимо обращать внимание на изменение концентрации лактата крови, уметь оценивать выраженность гиперлактатемии, анализировать возможные причины ее возникновения, сопоставлять с клиническими отклонениями в состоянии здоровья ребенка. Измерение лактата каждые 1–2 ч необходимо в наиболее острых ситуациях, учитывая неблагоприятный прогноз для здоровья и жизни пациента при развитии лактат-ацидоза. Очень высокие уровни лактата связаны с высоким уровнем летальности. Раннее выявление и преодоление гиперлактатемии в этих случаях может быть ключевым моментом.

В случае значительного увеличения лактата в крови и прогрессирующего нарушения состояния пациента, педиатр должен знать алгоритм действий при развитии лактатного ацидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. 9-й выпуск. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. М.: 2019. 144 с. [Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bolnym sakharnym diabetom: Klinicheskiye rekomendatsii. 9th edition. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Eds. Moscow, 2019. 144 p. (In Russ.)]
2. Анаев Э.Х. Лактат и легкие: от теории к практике // Пульмонология. 2014. № 6. С. 108–114. [Anayev EH. Laktat i legkiye: ot teorii k praktike. *Russian Pulmonology*. 2014;6:108-114. (In Russ.)]
3. Биохимия: учебник для вузов. под ред. чл.-корр. РАН, проф. Северина Е.С. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. [Biokhimiya: ucheb. dlya vuzov. chl.-korr. RAN, prof. Severina YS. ed. M.: GEOTAR-Media; 2004. (In Russ.)]
4. Биохимия: учебник для вузов. Под ред. проф. Даниловой Л.А. СПб.: СпецЛит, 2020. [Biohimiya: ucheb. dlya vuzov. prof. Danilova LA. ed. Saint Petersburg: SpecLit; 2020. (In Russ.)]
5. Дубинина И.И., Твердова Л.В., Берстнева С.В. Неотложные состояния в диабетологии: учебно-методическое пособие для студентов. Рязань, 2011. 39 с. [Dubinina II, Tverdova LV, Berstneva SV. Neotlozhnyye sostoyaniya v diabetologii: uch-metod. pos. dlya stud. Ryazan; 2011. 39 p. (In Russ.)]
6. Иванов Д.О. Нарушения кислотно-основного состояния. В кн.: Руководство по перинатологии. СПб.: 2019. Т. 2. С. 134, 141–142, 189. [Ivanov DO. Narusheniya kislotno-osnovnogo sostoyaniyaю V kn.: Rukovodstvo po perinatologii. Vol. 2. Saint Petersburg, 2019. P. 134, 141-142, 189. (In Russ.)]
7. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий // Нервные болезни. 2007. № 3. С. 23–27. [Illarioshkin SN. Algoritm diagnostiki mitokhondrialnykh entsefalomiopaty *Nervnyye bolezni*. 2007;3:23-27 (In Russ.)]
8. Мельник А.А. Роль лактата в клинической практике // Газета. Новости медицины и фармации. 2019. № 4. [Melnik AA. Rol laktata v klinicheskoy praktike. *Gazeta Novosti meditsiny i farmatsii*. 2019;(4) (In Russ.)]

9. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера: учеб. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм. Лаборатория знаний, 2014. [Nelson D, Koks M. Osnovy biokhimii Lenindzhera: Ucheb. T. 2. Bioenergetika i metabolism. Laboratoriya znany; 2014 (In Russ.)]
10. Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 4. С. 11–21. [Nikolayeva YeA, Sukhorukov VS. Sovremennaya diagnostika mitokhondrialnykh bolezney u detey. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2007;52(4):11-21 (In Russ.)]
11. Николаева Е.А., Мамедов И.С. Диагностика наследственных дефектов обмена жирных кислот у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 54. № 2. С. 51–65. [Nikolayeva YeA, Mamedov IS. Hereditary fatty acid metabolic defects in children: diagnosis and treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;54(2):51-65. (In Russ.)]
12. Папаян А.В., Савенкова Н.Д, Левиашвили Ж.Г. Наследственный синдром де Тони–Дебре–Фанкони. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. СПб., 2008. С. 212–213. [Papayan AV, Savenkova ND, Leviashvili ZHG. Nasledstvennyy sindrom de Toni–Debre–Fankoni. V kn.: Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Saint Petersburg. 2008. P. 212-213 (In Russ.)]
13. Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Блинов С.А., Паршин Е.В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорожденных в критическом состоянии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13. № 2. С. 37–43. [Pshenisnov KV, Aleksandrovich YUS, Blinov SA, Parshin YeV. Klinicheskoye znacheniye issledovaniya kontsentratsii laktata u novorozhdennykh v kriticheskom sostoyanii. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2016;13(2): 37-43. (In Russ.)]
14. Савустьяненко А.В. Вызывает ли метформин лактатацидоз? (Кохрановский систематический обзор: основные положения) // Новости медицины и фармации. 2011. № 11–12. С. 371–372. [Savustyanenko AV. Vyzyvayet li metformin laktatatsidoz? (Kokhranovsky sistematichesky obzor: osnovnyye polozheniya). *Novosti Meditsiny i Farmatsii*. 2011;(11-12):371-372. (In Russ.)]
15. Соловьева И.В. Лактат в оценке тяжести критических состояний. 2018. Режим доступа: https://www.diakonlab.ru/files/Lactate%202018 %20mail.pdf. Дата обращения: 06.09.2021. [Solovyeva IV. Laktat v otsenke tyazhesti kriticheskikh sostoyany. 2018. Available from: http://www.diakonlab.ru/files/Lactate%202018 %20mail.pdf (In Russ.)]
16. Строкова Т.В., Журкова Н.В., Павловская Е.В., Каганов Б.С. Редкие генетические заболевания, протекающие с поражением печени // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4. № 6. С. 32–39. [Strokova TV, Zhurkova NV, Pavlovskaya YeV, Kaganov BS. Rare genetic diseases that occur with liver damage. *Voprosy Prakticheskoy Pediatrii*. 2009;4(6):32-39 (In Russ.)]
17. Студеникин В.М., Глоба О.В. Митохондриальная патология у детей // Лечащий врач. 2016. № 1. С. 32–35. [Studenikin VM, Globa OV. Mitochondrial disorders in pediatric patients. *Lechashchi Vrach*. 2016;(1):32-35 (In Russ.)]
18. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: проблемы диагностики и лечения // Фарматека. 2014. № 11. С. 28–33. [Surkov AN. Glycogen disease in children: the problems of diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2014;(11):28-33. (In Russ.)]
19. Тыртова Л.В. Эндокринные заболевания у детей и подростков: учеб. метод. пос. Ч. 1. СПб.: 2017. 56 с. [Tyrtova LV. Endokrinnyye zabolevaniya u detey i podrostkov:ucheb. metod. pos. Part 1. Saint Petersburg; 2017. 56 p. (In Russ.)]
20. Хрептович Б. Лактат в крови человека. Значение исследования. Интерпретация результатов. 2016. Режим доступа: http://www.labix.com.ua/files/1379078313.pdf. Дата обращения: 06.09.2021. [Khreptovich B. Laktat v krovi cheloveka. Znacheniye issledovaniya. Interpretatsiya rezultatov. 2016. Available from: https://www.labix.com.ua/files/1379078313.pdf (In Russ.)]
21. Ahmed H, De Bels D, Attou R, et al. Elevated Lactic Acid During Ketoacidosis: Pathophysiology and Management. *J Transl Int Med*. 2019;7(3):115-117. DOI: 10.2478/jtim-2019-0024
22. Al-Abdwani R. Metformin-induced Lactic Acidosis Reported in the Youngest Pediatric Patient with Impaired Renal Function. *Oman Med J*. 2020;35(4): e162. DOI: 10.5001/omj.2020.104
23. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127-1140. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012
24. Bravo-Alonso I, Navarrete R, Vega A, Ruíz-Sala P, et al. Genes and Variants Underlying Human Congenital Lactic Acidosis – From Genetics to Personalized Treatment. *J Clin Med*. 2019;8(11):1811. DOI: 10.3390/jcm8111811
25. Cox KC, NC, Carney EE, et al. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. Emergency Medicine. *J Crit Care*. 2012;27(2):132-137. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.07.071
26. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. 2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/
27. Goonoo MS, Morris R, Raithatha A, Creagh F. Metformin-associated lactic acidosis: reinforcing learning points. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9): e235608. DOI: 10.1136/bcr-2020-235608

28. Haas RH, Parikh S, Falk MJ, et al. The In-Depth Evaluation of Suspected Mitochondrial Disease. The Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2008;94(1):16-37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.11.018
29. Kruse O, Grunnet N, Barfod C, et al Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19:74. DOI: 10.1186/1757-7241-19-74
30. Nie Y, Zhang Y, Liu L, Zhu X. Serum Lactate Level Predicts Short-Term and Long-Term Mortality of HBV-ACLF Patients: A Prospective Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:849-860. DOI: 10.2147/TCRM.S272463
31. OMIM. [Internet] Available from: https://www.omim.org/
32. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015;17(9):689-701. DOI: 10.1038/gim.2014.177
33. Pham AQT, Xu LHR, Moe OW. Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000Res*. 2015;4: F1000. DOI: 10.12688/f1000research.7006.1
34. Posma RA, Hulman A, Thomsen RW, et al. Metformin use and early lactate levels in critically ill patients according to chronic and acute renal impairment. *Crit Care*. 2020;24(1):585. DOI: 10.1186/s13054-020-03300-y
35. Priyanka J, Dewan P, Gomber S, at al. Early lactate measurements for predicting in-hospital mortality in paediatric sepsis. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(10):1570-1576. DOI: 10.1111/jpc.15028
36. Shah I. Lactic Acidosis in Children A Varied Presentation. *J Pediatr Intensive Care*. 2017;6(3):206-208. DOI: 10.1055/s-0036-1596065
37. Unal E, Pirinccioglu AG, Yanmaz SY, et al. A different perspective of elevated lactate in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(1):114-117. DOI: 10.4183/aeb.2020.114
38. Wang GS, Hoyte CJ. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *J Intensive Care Med*. 2019;34(11-12): 863-876. DOI: 10.1177/0885066618793385

◆ Информация об авторах

Наталия Васильевна Паршина — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: duvip@yandex.ru

Любовь Андреевна Данилова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lub89@yandex.ru

Надежда Сергеевна Дехтярева — студентка 4-го курса. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dekhtyaryova.nadezhda@yandex.ru

◆ Information about the authors

Natalia V. Parshina – MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: duvip@yandex.ru

Lyubov A. Danilova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lub89@yandex.ru

Nadezhda S. Dekhtyareva – 4th year Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dekhtyaryova.nadezhda@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

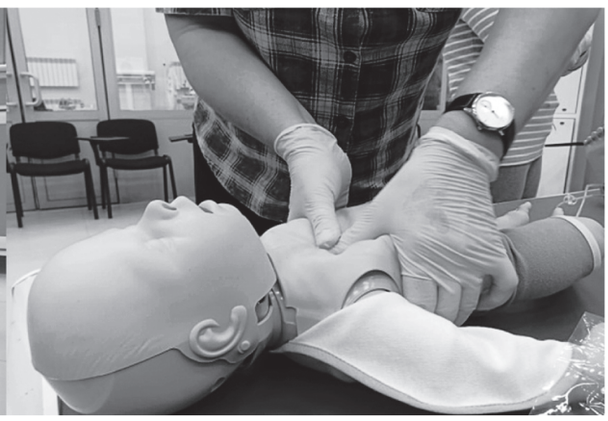
СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

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/PED12363-68

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РАБОТЕ ПАТОЛОГОАНАТОМА: ОБУЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СИСТЕМ АВТОМАТИЧЕСКОГО РАСПОЗНАВАНИЯ РЕЧИ

© А.И. Храмцов [1], Р.А. Насыров [2], Г.Ф. Храмцова [3]

[1] Детская больница Энн и Роберта Лурье, Чикаго, США;

[2] Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

[3] Чикагский Университет, Чикаго, США

Для цитирования: Храмцов А.И., Насыров Р.А., Храмцова Г.Ф. Применение цифровых технологий в работе патологоанатома: обучение использованию систем автоматического распознавания речи // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 63–68. https://doi.org/10.17816/PED12363-68

Поступила: 12.04.2021 Одобрена: 19.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

Обработка естественного языка, или Natural language processing, — это одно из направлений вычислительной лингвистики. Это раздел информатики, который включает алгоритмическую обработку речи и текстов на естественном языке. С применением таких алгоритмов создаются системы машинного перевода, ответов на вопросы, системы автоматического распознавания речи (САРР). Применение САРР направлено на преобразование речи и генерирование связанного и осмысленного текста, а также общение на естественном языке при взаимодействии компьютера и человека. Сегодня эти системы широко используются в медицинской практике, в том числе и патологической анатомии. Ключевыми этапами для успешного использования САРР являются: составление стандартных шаблонов-описаний для автоматического включения их в диагноз и обучение врачей навыкам использования таких систем в практической деятельности. Попытки стандартизации патологоанатомических заключений давно предпринимаются врачами во всем мире. После изучения отечественной и зарубежной литературы нами был составлен перечень элементов, которые должны быть обязательно включены в макро- и микроскопическое описание и отражены в окончательном заключении. Такие шаблоны помогают в принятии решений и точной формулировке диагноза, так как содержат все ключевые элементы в порядке их значимости. Это значительно снижает необходимость повторного исследования, как фиксированного макроскопического материала, так и подготовки дополнительных гистологических срезов. Шаблоны, встроенные в САРР, позволяют сократить время, затрачиваемое на ведение документации и значительно уменьшить рабочую нагрузку на патологоанатомов. Для успешного пользования САРР нами разработан учебный курс «Digital Speech Recognition in an Anatomical Pathology Practice» для последипломного образования как отечественных, так и зарубежных врачей. Краткая характеристика курса приводится в этой статье, а сам курс доступен в сети Интернет.

Ключевые слова: последипломное медицинское образование; системы автоматического распознавания речи; патологическая анатомия.

APPLICATION OF DIGITAL TECHNOLOGY IN THE WORK OF A PATHOLOGIST: GUIDELINES FOR LEARNING HOW TO USE SPEECH RECOGNITION SYSTEMS

© A.I. Khramtsov [1], R.A. Nasyrov [2], G.F. Khramtsova [3]

[1] Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, USA;

[2] St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

[3] The University of Chicago, USA

For citation: Khramtsov AI, Nasyrov RA, Khramtsova GF. Application of digital technology in the work of a pathologist: guidelines for learning how to use speech recognition systems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):63-68. https://doi.org/10.17816/PED12363-68

Received: 12.04.2021 Revised: 19.05.2021 Accepted: 23.06.2021

Natural language processing is one of the branches of computational linguistics. It is a branch of computer science that includes algorithmic processing of speech and natural language scripts. The algorithms facilitate the development of human-to-machine translation and automatic speech recognition systems (ASRS). ASRS use is twofold: accurately converting operator's speech into a coherent and meaningful text and using natural language for interaction with a computer. Currently, these systems are widely used in medical practice, including anatomic pathology. Successful ASRS implementation pivots on creation of standardized templated descriptions for organic inclusion in the

diagnosis dictation, likewise – on physician training for using such systems in practice. In the past decade, there have been several attempts to standardize surgical pathology reports and create templates undertaken by physicians worldwide. After studying domestic and foreign literature, we created a list of the essential elements that must be included in the template for macro-and microscopic descriptions comprising the final diagnosis. These templates will help in decision-making and accurate diagnosis as they contain all the imperative elements in order of importance. This approach will significantly reduce the need for re-examination of both fixed macroscopic material and the preparation of additional histological sections. The templates built into ASRS reduce the time spent on documentation and significantly reduce the workload for pathologists. For the successful use of ASRS, we have developed an educational course, "Digital Speech Recognition in an Anatomical Pathology Practice", for postgraduate education of both domestic and foreign doctors. A brief description of the course is presented in this article, and the course itself is available on the Internet.

Keywords: postgraduate medical education; digital speech recognition systems; pathological anatomy.

Обработка естественного языка, или Natural language processing, — это одно из направлений вычислительной лингвистики. Это раздел информатики, который включает алгоритмическую обработку речи и текстов на естественном языке [1, 2, 6].

Цифровые системы автоматического распознавания речи (САРР) успешно используют медицинские работники во всем мире [7]. Эти системы внедряются в медицинских учреждениях последние 20 лет и за это время значительно шагнули вперед. Уже сегодня эта технология (рис. 1) упрощает работу врачей с электронной документацией, снижает количество ошибок и помогает в принятии решений.

Ключевыми этапами для успешного использования САРР являются: составление стандартных шаблонов-описаний для автоматического включения их в диагноз и обучение врачей навыкам использования таких систем в практической деятельности.

Цель нашей работы — анализ современной литературы по использованию САРР в практике врачей патологоанатомов и написанию стандартизированных макроскопических описаний и гистологических заключений; разработка шаблонов для стандартизированного структурированного описания биопсийного и операционного материала в онкологической патологии и других заболеваниях разных возрастных групп и использования их с применением САРР; обобщение собственного многолетнего опыта работы с САРР и составление курса для последипломного обучения врачей-патологоанатомов.



Рис. 1. Принцип работы системы автоматического распознавания речи

Fig. 1. General architecture of digital speech recognition systems

В настоящее время на рынке существует несколько видов зарубежных и отечественных коммерческих систем, использующих обработку естественного языка: Программа Voice2Med; Dragon Medical One, Nuance Communications, Inc.; VoiceOver PRO. Voicebrook, Inc.; The Sayit for Pathologists, Inc.nVoq™; Fusion Speech for Pathology, Dolbey [16, 18, 19, 21, 22]. Внедрение таких систем в практическую деятельность патологоанатома позволяет не только ускорить рабочий процесс и избежать ошибок, но и несет явную экономическую выгоду для патологоанатомических отделений [3, 9, 10, 12].

После изучения отечественной и зарубежной литературы первым этапом нашей работы стала разработка стандартных шаблонов, как для макроскопического и микроскопического описаний, так и для написания заключения. Следует отметить, что врачи клинической практики широко пользуются стандартными протоколами и схемами для лечения пациентов. В большинстве случаев терапия назначается с учетом данных заключения патологоанатома [5]. Пропущенные в патологоанатомическом описании ключевые элементы могут служить причиной неправильной формулировки диагноза и как следствие привести к неадекватному лечению пациента. С целью исключения такого рода ситуаций врачами-патологоанатомами неоднократно были предприняты попытки стандартизации патологоанатомических заключений [8, 13–15].

В настоящее время в Российской Федерации порядок проведения прижизненных морфологических исследований определяется Приказом МЗ РФ № 179н от 24.03.2016[1]. Положения данного приказа находятся в соответствии с Федеральным

[1] Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения патологоанатомических исследований».

законом № 323-ФЗ[2], а также с порядком оказания медицинской помощи на основе стандартов медицинской помощи соответствующего профиля [4]. Расширенный вариант данной учетной формы медицинской документации (№ 014-1/у) введен в действие 24.03.2016 Приказом МЗ РФ № 179н и утвержден Минюстом России. «Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного материала)» наряду с Направлением является обязательной учетной формой медицинской документации — № 014-1/у.

«Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала» традиционно носит описательный характер. Это описание не может больше производиться в произвольной форме, а должно быть составлено в соответствии с национальными или интернациональными стандартами. Для таких целей и составляются шаблоны, включающие базовые морфологические параметры. Одним из таких примеров могут служить шаблоны, которые разработаны Колледжем американских патологов и широко используются за рубежом. Однако немаловажным является тот факт, что для использования электронных шаблонов, рекомендованных Колледжем американских патологов, необходимо не только сделать их грамотный перевод, но и иметь разрешение правообладателя на использование [20]. В практической деятельности большинство патологоанатомических лабораторий используют свои собственные протоколы и шаблоны. Одной из целей данной работы и стала разработка таких шаблонов для стандартизированного структурированного описания биопсийного и операционного материала и включения их в «Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного и операционного материала» с использованием CAPP.

На основании современных литературных данных был составлен перечень элементов, которые должны быть обязательно включены в шаблон макро- и микроскопического описания и отражены в окончательном заключении (рис. 2).

[2] Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

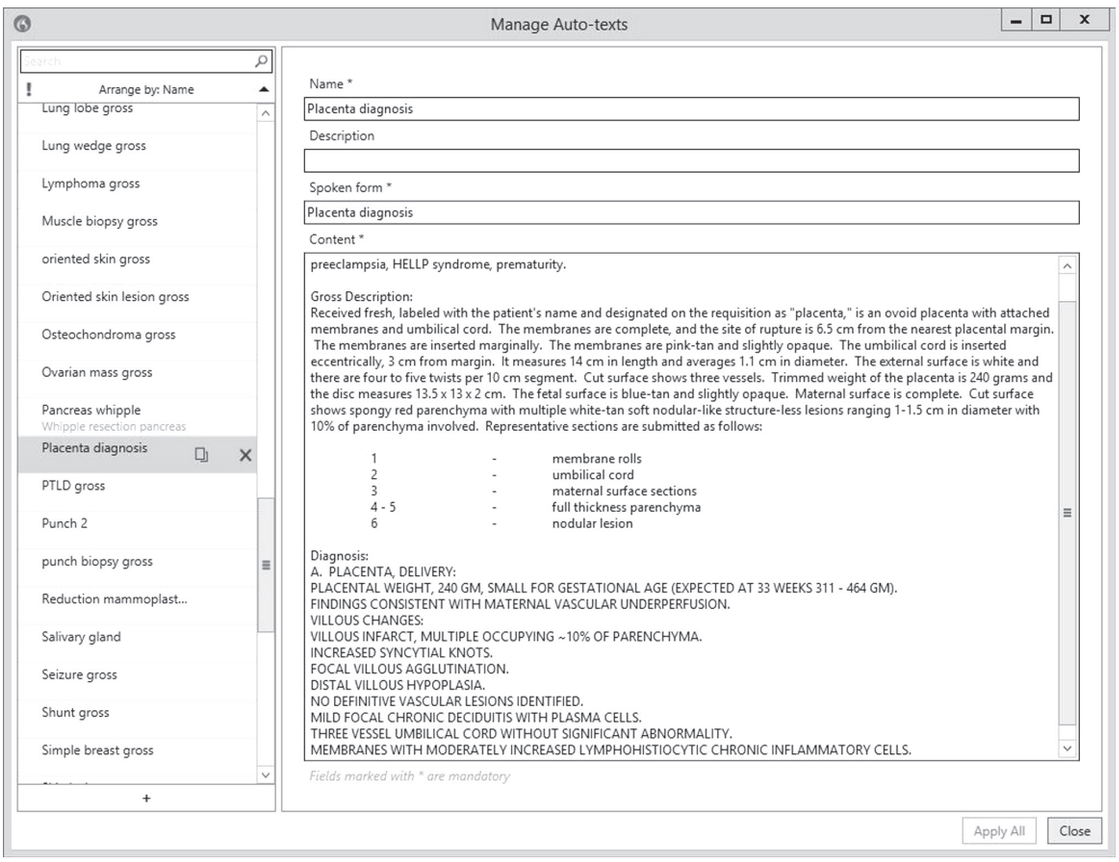


Рис. 2. Пример работы с программным обеспечением Dragon Medical One для создания протокола макроскопического описания и гистологического диагноза

Fig. 2. An example of work with Dragon Medical One software for dictation of gross description and histological diagnosis

Макроскопическое описание должно содержать:
1) название образца, присланного на исследование, его маркировку, количество фрагментов, состояние (в свежем или фиксированном виде доставлен);
2) какие анатомические структуры присутствуют, их анатомическая ориентация и целостность образца. Полезным на данном этапе является использование хирургических маркировок (прошивка, металлические клипсы, красители) и базовое знание топографической анатомии;
3) результаты измерений веса и размеров в Международной системе единиц СИ;
4) описание основных патоморфологических находок, их размеров, формы, цвета, консистенции с указанием расстояния до краев резекции;
5) описание дополнительных находок и фоновых процессов;
6) маркировку макропрепарата красителями в анатомических плоскостях, принятую в патологоанатомическом отделении;
7) описание сортировки фрагментов образца для гистологического и дополнительных методов исследований (нумерация кассет с указанием их содержания);
8) фотодокументацию.

Микроскопическое описание должно содержать:
1) описание всех микроскопических находок в порядке их значимости;
2) при иммуногистохимическом исследовании — название антитела, компания производитель с указанием клона антитела и контроля качества.

Прижизненное патологоанатомическое заключение должно содержать краткий нозологический диагноз, соответствующий классификациям последних пересмотров с кодировкой [20]. В отдельных случаях требуется формулировка гистомолекулярного диагноза. Тогда заключение должно содержать данные молекулярно-генетического исследования или результаты анализов онкомаркеров.

Комментарии могут включать рекомендации по назначению дополнительных методов исследований.

В своей работе при создании шаблонов мы использовали следующие подходы: описание текста в виде отдельных параграфов, тезисную подачу информации и принцип «перевернутой пирамиды» [11, 13].

Использование таких шаблонов помогает в принятии решений и точной формулировке диагноза, так как содержит все ключевые элементы в порядке их значимости и значительно снижает необходимость повторного исследования, как фиксированного макроскопического материала, так и дополнительных гистологических срезов.

Заключительным этапом нашей работы стал составленный и внедренный в последипломное обучение врачей курс «Digital Speech Recognition in an Anatomical Pathology Practice». Данный курс включает в себя: описание базового оборудования, технических требований для операционных систем, а также содержит краткий обучающий курс-инструкцию для использования такой системы. В нем приводится базовая терминология, обсуждаются достоинства и недостатки использования CAPP. В конце курса приводятся вопросы для тестирования усвоенных знаний. Анализ работы показал, что благодаря прохождению этого курса уровень компетентности врачей-патологоанатомов в использовании CAPP у пользователей всех уровней (использующие CAPP ежедневно, периодически использующие CAPP и ранее не использовавшие CAPP) значительно вырос. Данный курс доступен в сети Интернет для всех желающих пользователей и может быть использован для обучения как отечественных, так и иностранных студентов [17].

Использование CAPP является одним из примеров внедрения цифровых технологий в работу врача-патологоанатома, позволяющих выйти на современный уровень медицинского обслуживания. Наличие стандартной базы шаблонов и использование CAPP могут значительно упростить проведение процедуры контроля качества работы патологоанатомического отделения, сократить время, затрачиваемое на ведение документации и значительно уменьшить нагрузку на патологоанатомов, освободив время на повышение их профессионального уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоногов Г.Г. Компьютерная лингвистика и перспективные информационные технологии. М.: Русский мир, 2004. [Belonogov GG. Komp'yuternaya lingvistika i perspektivnye informatsionnye tekhnologii. Moscow: Russkiy mir; 2004. (In Russ.)]
2. Боярский К.К. Введение в компьютерную лингвистику. Учеб. пос. СПб.: НИУ ИТМО, 2013. [Boyarskiy KK. Vvedenie v komp'yuternuyu lingvistiku. Ucheb. pos. Saint Petersburg: NIU ITMO; 2013. (In Russ.)]
3. Кудрявцев Н.Д., Сергунова К.А., Иванова Г.В., и др. Оценка эффективности внедрения технологии распознавания речи для подготовки протоколов рентгенологических исследований // Врач и информационные технологии. 2020. Т. S1. С. 58–64. [Kudryavtsev ND, Sergunova KA, Ivanova GV, et al. Evolution of the effectiveness of the introduction of

speech recognition technology for the preparation of protocols for X-ray examinations. *Information Technologies for the Physician*. 2020; S1:58-64. (In Russ.)] DOI: 10.37690/1811-0193-2020-S1-58-64
4. Мальков П.Г., Франк Г.А., Пальцев М.А. Стандартные технологические процедуры при проведении патологоанатомических исследований: Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2017. [Mal'kov PG, Frank GA, Pal'tsev MA. Standartnye tekhnologicheskie protsedury pri provedenii patologoanatomicheskikh issledovaniy: Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2017. (In Russ.)]
5. Трякин А. А., Гладков О. А., Матвеев В. Б., и др. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации // RUSSCO. 2020. Т. 10, № 3s2. С. 572–602. [Tryakin AA, Gladkov OA, Matveev VB, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu germinogennykh opukholey u muzhchin Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii. *RUSSCO*. 2020;10(3s2):572-602. (In Russ.)] DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-34
6. Цитульский А.М., Иванников А.В., Рогов И.С. NLP — Обработка естественных языков // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей StudNet. 2020. Т. 3. № 6. С. 467–475. [Tsitul'skiy AM, Ivannikov AV, Rogov IS. NLP – Natural language processing. *StudNet*. 2020;6:467-475. (In Russ.)]
7. Blackley SV, Schubert VD, Goss FR, et al. Physician use of speech recognition versus typing in clinical documentation: A controlled observational study. *Int J Med Inform*. 2020;141:104178. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104178
8. Goldsmith JD, Siegal GP, Suster S, et al. Reporting guidelines for clinical laboratory reports in surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(10):1608-1616. DOI: 10.5858/2008-132-1608-RGFCLR
9. Henricks WH, Roumina K, Skilton BE, et al. The utility and cost effectiveness of voice recognition technology in surgical pathology. *Mod Pathol*. 2002;15(5):565-571. DOI: 10.1038/modpathol.3880564
10. Kang HP, Sirintrapun SJ, Nestler RJ, Parwani AV. Experience with voice recognition in surgical pathology at a large academic multi-institutional center. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(1):156-159. DOI: 10.1309/AJCPOI5F1LPSLZKP
11. Renshaw AA, Mena-Allauca M, Gould EW, Sirintrapun SJ. Synoptic Reporting: Evidence-Based Review and Future Directions. *JCO Clin Cancer Inform*. 2018;2:1-9. DOI: 10.1200/CCI.17.00088
12. Singh M, Pal TR. Voice recognition technology implementation in surgical pathology: advantages and limitations. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(11): 1476-1481. DOI: 10.5858/arpa.2010-0714-OA
13. Sluijter CE, van Workum F, Wiggers T, et al. Improvement of Care in Patients with Colorectal Cancer: Influence of the Introduction of Standardized Structured Reporting for Pathology. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019;3:1-12. DOI: 10.1200/CCI.18.00104
14. Valenstein PN. Formatting pathology reports: applying four design principles to improve communication and patient safety. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(1): 84-94. DOI: 10.5858/2008-132-84-FPRAFD
15. Veras LV, Arnold M, Avansino JR, et al. Guidelines for synoptic reporting of surgery and pathology in Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*. 2019;54(10):2017-2023. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.03.010
16. Программа Voice2Med. Режим доступа: https://www.speechpro.ru/product/programmy-dlya-raspoznavaniya-rechi-v-tekst/voice2med Дата обращения: 06.09.21. [Program Voice2Med. Available from: https://www.speechpro.ru/product/programmy-dlya-raspoznavaniya-rechi-v-tekst/voice2med (In Russ.)]
17. Digital Speech Recognition Systems in an Anatomical Pathology Practice. Media Lab. Available from: https://www.medialab.com/digital_speech_recognition_systems_in_an_anatomic_pathology_practice.aspx Accessed: 06.09.2021.
18. Dragon Medical One. Nuance Communications Inc. Available from: https://www.nuance.com/healthcare/provider-solutions/speech-recognition/dragon-medical-one.html Accessed: 06.09.21.
19. VoiceOver PRO. Voicebrook Inc. Available from: https://www.voicebrook.com/voiceover.
20. The College of American Pathologists (CAP) eCC (electronic Cancer Checklists). Available from: https://www.cap.org/laboratory-improvement/proficiency-testing/cap-ecc
21. The Say it for Pathologists. Inc n Voq. Available from: https://sayit.nvoq.com/medical-dictation-software-for-pathologists/ (accessed 07.03.2021).
22. Fusion Speech for Pathology. Dolbey. Available from: https://www.dolbey.com/solutions/speech-recognition/fusion-speechemr/pathology/(accessed 07.03.2021).

◆ Информация об авторах

Андрей Ильич Храмцов — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии и лабораторной медицины. Детская больница Энн и Роберта Лурье, Чикаго, США. E-mail: akhramtsov@luriechildrens.org

◆ Information about the authors

Andrey I. Khramtsov – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pathology and Laboratory Medicine. Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, USA. E-mail: akhramtsov@luriechildrens.org

◆ Информация об авторах

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ran.53@mail.ru

Галина Федоровна Храмцова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела медицины, секция гематологии и онкологии. Чикагский Университет, Чикаго, США. E-mail: galina@uchicago.edu

◆ Information about the authors

Ruslan A. Nasyrov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Anatomic Pathology and Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ran.53@mail.ru

Galina F. Khramtsova — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Medicine, Section of Hematology and Oncology. The University of Chicago, Chicago, USA. E-mail: galina@uchicago.edu

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12369-83

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ: МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ I И II ТИПОВ

© В.Н. Горбунова [1], Н.В. Бучинская [2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 69–83. https://doi.org/10.17816/PED12369-83

Поступила: 15.04.2021 Одобрена: 18.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

Мукополисахаридозы (МПС) — это генетически гетерогенная группа редких моногенных болезней обмена, связанных с наследственной недостаточностью лизосомных ферментов, участвующих в катаболизме гликозаминогликанов, или мукополисахаридов. Патогенез МПС обусловлен накоплением в лизосомах нерасщепленных гликозаминогликанов, представляющих угрозу для клеток. Для всех МПС характерна полисистемность поражения, одновременное вовлечение в патологический процесс многих органов и тканей, прежде всего, соединительной, костной и хрящевой. В данном обзоре представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика МПС типов I и II, обусловленных присутствием рецессивных мутаций в генах альфа-L-идуронидазы и идуронат-2-сульфатазы соответственно, и накоплением дерматан- и гепарансульфата. Для каждого из этих заболеваний характерен клинический полиморфизм, особенно выраженный при МПС I типа, который чаще проявляется в тяжелой форме синдрома Гурлера, но может протекать и в более легкой форме синдрома Шейе. В настоящее время в мире наблюдается повышенный интерес к МПС в связи с идентификацией спектра и частот мутаций в генах *IDUA* и *IDS* в различных популяциях, в том числе и в России, и практической доступностью методов индивидуальной молекулярной диагностики. Дано описание существующих экспериментальных моделей, их роли в изучении биохимических основ патогенеза этих тяжелых наследственных заболеваний и разработке различных терапевтических подходов. В первую очередь обсуждается возможность ранней диагностики МПС типов I и II на базе неонатального скрининга с целью повышения эффективности их профилактики и лечения, во вторую — преимущества и недостатки основных подходов к терапии этих тяжелых заболеваний, таких как трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ферментная заместительная и субстрат-редуцирующая терапия. Представлен клинический пример комбинированной терапии тяжелой формы мукополисахаридоза типа I — синдрома Гурлера.

Ключевые слова: обзор; лизосомные болезни накопления; мукополисахаридозы.

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES: MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I AND II

© V.N. Gorbunova [1], N.V. Buchinskaia [2]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

[2] St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):69-83. https://doi.org/10.17816/PED12369-83

Received: 15.04.2021 Revised: 18.05.2021 Accepted: 23.06.2021

Mucopolysaccharidosis (MPS) are a genetically heterogeneous group of rare monogenic metabolic diseases associated with hereditary insufficiency of lysosomal enzymes involved in the catabolism of glycosaminoglycans, or mucopolysaccharides. The pathogenesis of MPS is due to the accumulation of non-cleaved glycosaminoglycans in lysosomes, which can destroy cells. All MPS are characterized by a polysystemic manifestation, the simultaneous involvement of many organs and tissues in the pathological process, first of all, connective tissues, bones and cartilaginous.

This review presents the epidemiology, clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics of MPS types I and II, caused by the recessive mutations in the alpha-L-iduronidase and iduronate-2-sulfatase genes, respectively, and by the accumulation of dermatan and heparan sulfate. Each of these diseases is characterized by clinical polymorphism, especially observed in MPS I, which often manifests in a severe form of Hurler syndrome, but can also occur in a milder form of Scheie syndrome. Currently, there is an increased interest in MPS in the world due to the identification of the spectrum and frequencies of mutations in the *IDUA* and *IDS* genes in various populations, including in Russia, and the practical availability of methods for individual molecular diagnostics. The description of the existing experimental models, their role in the study of the biochemical basis of the pathogenesis of these severe hereditary diseases and the development of various therapeutic approaches are given. Discusses the possibility of early diagnosis of MPS I and II types based on neonatal screening in order to increase the effectiveness of their prevention and treatment, as well as the advantages and disadvantages of the main approaches to the treatment of these serious diseases, such as hematopoietic stem cell transplantation, enzyme replacement and substrate-reducing therapy. A clinical example of a combination therapy for a severe form of mucopolysaccharidosis type I – Hurler syndrome is presented

Keywords: review; lysosomal storage disorders; mucopolysaccharidosis.

В данной и последующих статьях, объединенных общей темой лизосомных болезней накопления (ЛБН), по единой схеме представлена информация о заболеваниях, входящих в различные классы ЛБН. Эта схема включает следующую рубрикацию: клиника и эпидемиология; биохимические основы патогенеза; картирование и идентификация мутантного гена; спектры и частоты мутаций; экспериментальные модели; лабораторная диагностика и лечение.

Данный обзор посвящен наиболее частым мукополисахаридозам (МПС) типов I и II [10]. К МПС I относятся аллельные синдромы Гурлера, Шейе и Гурлера–Шейе. Они обусловлены присутствием аутосомно-рецессивных мутаций в гене *IDUA* альфа-L-идуронидазы. МПС II, или синдром Хантера [24], наследуется по Х-сцепленному рецессивному типу, и его причиной являются мутации в гене *IDS* идуронат-2-сульфатазы. Альфа-L-идуронидаза и идуронат-2-сульфатаза — это лизосомные ферменты, участвующие в деградации гликозаминогликанов (ГАГ).

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА, СИНДРОМЫ ГУРЛЕРА, ШЕЙЕ, ГУРЛЕРА–ШЕЙЕ

Клиника и эпидемиология

Синдром Гурлера — это самая частая и тяжелая форма МПС I [13]. При рождении больные дети выглядят нормально, однако в дальнейшем у них появляются симптомы, характерные для МПС, и первыми клиническими проявлениями заболевания часто являются грыжи и гепатоспленомегалия. В среднем, болезнь диагностируется в возрасте от 9 мес. до полутора лет.

Для всех типов МПС I характерен гурлероподобный фенотип — грубые гротескные черты лица, или «гаргоилизм», высокий лоб, широкие брови, синофриз, гипертелоризм, короткий нос с запавшей переносицей, толстые губы, макроглоссия, низкое расположение ушных раковин, короткая шея (рис. 1). Со стороны костной системы — множественный дизостоз, который включает в себя изменения: черепа (макроцефалия, часто в сочетании с гидроцефалией, утолщение костей свода черепа), туловища (широкие ключицы, короткие и широкие ребра,



Рис. 1. Монозиготные близнецы с синдромом Гурлера
Fig. 1. Monozygotic twins with Hurler syndrome

расположенные горизонтально), позвоночника (гипоплазия зуба С2, дисплазия позвонков грудо-поясничного отдела с формированием кифоза, при тяжелых формах кифоз возникает в возрасте 6–8 мес., когда ребенок начинает сидеть), конечностей (короткие и широкие диафизы трубчатых костей, диспластичные метафизы, уплощенные эпифизы), кистей рук (пулевидные фаланги), таза (закругленные крылья подвздошных костей, скошенные крыши вертлужных впадин, *coxa valga*, дисплазия головок бедренных костей) и нижних конечностей (*genu valgum*), тугоподвижность суставов. В возрасте около двух лет происходит остановка роста, рост больных обычно не превышает 110 см. Часто наблюдаются сопутствующие поражения сердечно-сосудистой системы в виде гипертрофической кардиомиопатии и миксоматозной дегенерации клапанов. В связи с отложениями ГАГ в межпредсердной и межжелудочковой перегородках возможны нарушения ритма сердца. Больные подвержены частым отитам и респираторным инфекциям из-за сужения верхних и нижних дыхательных путей вследствие утолщения слизистых оболочек, накопления густого, вязкого секрета, гипертрофии лимфоэпителиального глоточного кольца. Частой жалобой родителей являются ночные апноэ. Со стороны органа зрения — помутнение роговицы, а в дальнейшем глаукома. Большинство детей испытывают затруднения в речи из-за регресса развития, хронической тугоухости и увеличенного языка, голос хриплый. Для детей с синдромом Гурлера характерна задержка психомоторного развития на первом году жизни, но в первые 1–1,5 года развитие имеет прогрессивный характер. В дальнейшем при отсутствии терапии у ребенка происходит постепенный регресс приобретенных навыков [1, 2, 5].

Смерть может наступить в возрасте от 1 года до 12 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.

Синдром Шейе, который ранее относили к МПС V [51], — самая мягкая формой МПС I [13]. Диагноз выставляется достаточно поздно, в большинстве случаев между 10 и 20 годами. Типичный фенотип формируется обычно после 5-летнего возраста [53]. При сохранении многих внешних проявлений синдрома Гурлера интеллектуальные расстройства, как правило, отсутствуют или слабо выражены. Характерны тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, поражение митрального и аортального клапанов, часто развивается карпальный туннельный синдром в виде онемения, покалывания, слабости пальцев рук. Прогноз для жизни благоприятный. В среднем возрасте возможна инвалидизация пациентов в связи с прогрессирующим поражением суставов (тугоподвижность, развитие контрактур, дегенеративные и деструктивные изменения суставов), снижением остроты зрения (помутнение роговицы), кардиохирургическими операциями [9].

Синдром Гурлера–Шейе по тяжести течения занимает промежуточное положение [13]. Основные клинические проявления — нанизм, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов, пупочная и паховые грыжи, повторное возникновение грыж после грыжесечения, множественный скелетный дизостоз, гепатоспленомегалия и умеренная олигофрения (снижение интеллекта происходит не у всех пациентов). Развернутая фенотипическая картина заболевания формируется в возрасте от 3 до 8 лет. Прогноз для жизни удовлетворительный [9, 53].

Описаны редкие случаи «псевдодефицитного» состояния, при котором активность альфа-L-идуронидазы снижена, а метаболизм ГАГ сохраняется в пределах нормы. При этом клинических проявлений МПС I у носителей «псевдодефицитных» аллелей гена *IDUA* не наблюдается [72].

Частота МПС I — 1 : 100 000 новорожденных. Взрослые формы встречаются реже — 1 : 500 000 новорожденных [10].

Биохимические основы патогенеза

С использованием моноклональных антител проведена иммунопреципитация альфа-L-идуронидазы из печени человека, исследованы биохимические и каталитические свойства фермента, основная функция которого состоит в отщеплении терминальных остатков альфа-L-идуроновой кислоты от двух ГАГ — дерматансульфата и гепарансульфата [31]. При недостаточности каталитической активности альфа-L-идуронидазы у больных МПС I эти ГАГ в токсических концентрациях накапливаются в лизосомах всех клеток мезенхимного происхождения, что и объясняет высоко плейотропный фенотип заболевания. Тяжесть течения различных форм МПС I непосредственно зависит от остаточной активности фермента, которая практически полностью отсутствует при синдроме Гурлера и может достигать 5–7 % по сравнению с нормой при взрослых формах заболевания.

Картирование и идентификация гена *IDUA*

Методом соматической гибридизации было показано, что ген альфа-L-идуронидазы (*IDUA*) расположен в области 4p16.3, что в дальнейшем было подтверждено методом гибридизации *in situ* [60]. Ген *IDUA* состоит из 14 экзонов, распределенных на площади в 19 кб геномной ДНК, причем 13 кб занимает огромный второй интрон этого гена [60, 61].

Ген *IDUA* экспрессируется во многих тканях, включая фибробласты, печень, почки и плаценту, с образованием тканеспецифических изоформ фермента за счет альтернативного сплайсинга.

Мутации в гене IDUA

Спектры мутаций в гене альфа-L-идуронидазы у больных синдромами Гурлера и Шейе существенно различаются. В первом случае чаще всего идентифицируют нонсенс-мутации, две из которых — W402X и Q70X — являются мажорными [12, 59, 61, 62]. Они найдены во всех европейских странах и вместе составляют более половины всех известных мутантных аллелей гена *IDUA*. Однако их частоты могут значительно варьировать, составляя на Севере Европы 37 и 35 %, а в Италии — 11 и 13 % соответственно [25, 41]. При этом в Нидерландах и Германии мутация W402X встречается примерно в 2,5 раза чаще по сравнению с мутацией Q70X (48 и 19 %), а в Скандинавских странах наоборот, эти частоты равны 17 и 62 %. В США частоты мутаций W402X и Q70X в гене *IDUA* у больных МПС I составляют 39 и 30 % [48]. В России соотношение этих частот ближе к тому, которое наблюдается в Скандинавских странах, — 4 и 44 % соответственно [12, 13].

Наряду с нонсенс-мутациями у больных синдромом Гурлера найдены также делеции со сдвигом рамки считывания и гораздо реже миссенс-мутации. Однако частота одной из тяжелых миссенс-мутаций — P533R — достигает 3 %. В гомозиготном состоянии каждая из этих трех мажорных мутаций — W402X, Q70X и P533R — встречается у пациентов с самыми тяжелыми клиническими формами заболевания. При этом активность альфа-L-идуронидазы практически полностью отсутствует. Тяжелые мутации, сопровождающиеся преждевременной терминацией трансляции, в компаунде с мутациями других типов могут присутствовать у больных любыми формами МПС I и даже обнаруживаться при «псевдодефицитных» состояниях [67, 71]. Так, например, в одной семье у сестры больного МПС I, у которой не было клинических проявлений заболевания, найдена гетероаллельная комбинация мажорной нонсенс-мутации W402X и миссенс-мутации A300T [18].

При синдромах Шейе и Гурлер–Шейе частыми являются миссенс-мутации. Однако первая специфическая мутация, идентифицированная у пациента с типичной клиникой синдрома Шейе, — G-T-транзиция в интроне 5 гена *IDUA*, создающая дополнительный сайт сплайсинга, в результате чего происходит инсерция дополнительных пяти нуклеотидов в специфическую мРНК [52, 62]. Подобное нарушение совместимо с образованием небольшого числа функционально активных мРНК, при этом полного блока синтеза альфа-L-идуронидазы не происходит. Поэтому даже в компаунде с мутациями нонсенс-типа этот дефект сплайсинга реализуется в виде синдрома Шейе. Кроме этого мутантного аллеля у пациентов с синдромом Шейе идентифицировано несколько миссенс-мутаций в гене *IDUA*. Таким образом, синдромы Гурлера и Шейе представляют собой классический пример фенотипического полиморфизма, обусловленного существованием аллельных серий [49].

У больных в Японии мажорные европейские нонсенс-мутации не найдены, но частыми являются две другие мутации в гене *IDUA* — инсерция 5 нуклеотидов 704ins5 и миссенс-мутация R89Q. Они встречаются с частотами 18 и 24 % соответственно [78]. Мутация 704ins5 неоднократно была найдена также у больных МПС I корейского происхождения [48]. Гомозиготы по 704ins5 обнаруживаются у больных синдромом Гурлера, а мутация R89Q чаще выявляется у больных синдромом Шейе.

Экспериментальные модели

Описаны наследственные болезни кошек и собак, сходные по клиническим и биохимическим проявлениям с МПС I [64, 65]. Гомологичный ген альфа-L-идуронидазы собак клонирован, и проведена молекулярная идентификация дефекта в этом гене, приводящего к недостаточности фермента у мутантных животных.

Путем направленного разрушения гена *Idua* мыши сконструирована трансгенная «нокаут»-линия *Idua*–/–, моделирующая синдром Гурлера [29]. У (*Idua*–/–)-мутантов отсутствует активность альфа-L-идуронидазы и повышены уровни ГАГ в моче. Начиная с 4 недели, у таких животных отмечаются радиографические признаки дизостоза, которые становятся очевидными к 15 неделе. Прогрессирующие лизосомные накопления сначала появляются в ретикулоэндотелиальных клетках, к 8 неделе — в гепатоцитах, хондроцитах, нейронах и тубулярных клетках печени, а в дальнейшем во всех исследованных клетках. В мозжечке мутантных животных наблюдается прогрессирующая потеря нейронов, в тканях мозга повышены уровни GM2- и GM3-ганглиозидов.

Все эти модели широко используются не только для изучения биохимических основ патогенеза МПС I, но и для разработки специфических методов лечения при данном состоянии, таких как трансплантация костного мозга (ТКМ), иммуносупрессирующая терапия, а также ферментная заместительная терапия (ФЗТ) и генотерапия [27, 34, 45, 46, 79].

Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика МПС I основана на совокупности данных клинического обследования больного, биохимического и молекулярно-генетического анализа. Одним из наиболее ранних диагностических признаков МПС I считается повышенная экскреция с мочой ГАГ и, прежде всего, дерматансульфата и гепарансульфата. Для подтверждения диагноза и определения клинической формы МПС I проводится анализ ферментативной активности альфа-L-идуронидазы в крови и молекулярная диагностика мажорных (W402X, Q70X, P533R, G-T транзиция в интроне 5) и других мутаций в гене *IDUA*.

Разрабатываются разные подходы к лечению пациентов с МПС I [11, 16]. Одним из первых апробированных методов является ТКМ от здоровых HLA-совместимых доноров. Опубликованы результаты подобного лечения 54 детей больных МПС I, проведенного в рамках совместного исследования болезней накопления [55]. Для лучшей совместимости пересаженных тканей все пациенты получали высокие дозы химиотерапии с последующим облучением или без такового. Выживаемость в течение 5 лет после проведенной процедуры составила 64 %, причем она оказалась выше в том случае, когда донорами были генотипически идентичные по HLA-системе сибсы по сравнению с гаплоидентичными донорами. Индекс умственного развития (MDI) детей после лечения, в среднем, составил 78, если ТКМ проводили до 2-летнего возраста (1-я группа), и 63, если ТКМ проводили позднее (2-я группа). У 64 % выживших детей 1-й группы и только у 25 % детей 2-й группы общее развитие было близко к нормальному или немного замедленно. Таким образом, аллогенная ТКМ, проведенная до 2-летнего возраста, может замедлить или даже предотвратить развитие наиболее тяжелых клинических проявлений синдрома Гурлера. Однако такая процедура доступна далеко не всем больным детям, прежде всего, из-за трудности нахождения совместимых доноров.

Альтернативными технологиями могут быть переливание пуповинной крови от неродственных больных [32, 66] или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [42, 70]. Показано, что эти процедуры, проведенные до 2 лет, способны увеличить продолжительность жизни больного, но их успешность в плане предупреждения развития неврологических аномалий существенно зависит от возраста ребенка [50, 56, 58, 68]. После проведения подобных трансплантаций пациентам в возрасте менее 9 мес. их когнитивное развитие и адаптивное поведение сохраняются в пределах нормы. Однако в этом возрасте редко диагностируется МПС I. Союзом педиатров России разработаны рекомендации для раннего выявления больных МПС [14]. В некоторых странах проводится неонатальный скрининг МПС I [30, 54], основанный на определении содержания ГАГ и альфа-L-идуронидазы в высушенных пятнах крови новорожденных [47, 57].

Во всем мире большие усилия направлены на разработку методов генотерапии МПС I. Сконструированы и апробированы в системах *in vitro* и на экспериментальных моделях различные рекомбинантные векторы для направленного переноса нормального гена *IDUA* человека в мутантные клетки с недостаточностью альфа-L-идуронидазы [35, 38]. В ряде случаев проведены клинические испытания методов генотерапии, которые следует признать успешными, так как при этом происходит коррекция многих патологических показателей [45]. Однако улучшения наблюдаются не у всех больных. Кроме того, методы генотерапии не способны пока полностью предотвратить развитие тяжелых инвалидизирующих проявлений МПС.

Более успешной оказалась ФЗТ МПС I, способная улучшить в том числе многие неврологические показатели [1, 2, 4, 36, 37], а также методы лечения, сочетающие различные подходы — трансплантацию клеток и ФЗТ [45, 70]. Прошли успешные клинические испытания лечения больных МПС I с помощью фермента ларонидазы (альдуразим) после трансплантации им гемопоэтических стволовых клеток [57].

Клинический пример комбинации ТКМ и ФЗТ

Пациент П., мальчик. Впервые госпитализирован в возрасте 11 мес. При поступлении жалобы родителей на задержку психомоторного развития, искривление позвоночника (кифоз), шумное носовое дыхание, апноэ во сне, частые гнойные риниты, отиты, гепатоспленомегалию.

Анамнез жизни. Мальчик от 3-й беременности, которая протекала на фоне пиелонефрита, аднексита, маловодия и закончилась срочными родами. При рождении масса 4120 г, длина 56 см, окружность головы 37 см, окружность груди 32 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. На ультразвуковом исследовании (УЗИ) головного мозга патологии выявлено не было.

Анамнез болезни: в возрасте 1,5 мес. впервые выявлена гепатомегалия, данные подтверждены при УЗИ органов брюшной полости. Проведено вирусологическое обследование на группу гепатотропных вирусов, патологии не выявлено. С этого же возраста появилось шумное носовое дыхание, ребенок наблюдался отоларингологами, получал

многократно антибактериальную терапию по поводу гнойных ринитов (8 эпизодов на первом году жизни). В 2 мес. на нейросонографии впервые выявлено легкое расширение боковых и затылочных рогов боковых желудочков головного мозга без нарушения ликвородинамики. Назначена дегидратирующая терапия. С 3 мес. отмечалась задержка психомоторного развития. В возрасте 6 мес. мальчик осмотрен генетиком с подозрением на МПС II (болезнь Хантера). Заключение: диагноз маловероятен. На момент осмотра отмечались: задержка психомоторного развития, гепатоспленомегалия (печень +4 см, селезенка +1 см из-под реберной дуги), насечки на мочках ушей, узкое небо, грыжа белой линии живота, широкое пупочное кольцо, водянка яичек, подозрение на нейросенсорную тугоухость. Вероятен синдром Видемана–Беквита, показано наблюдение в динамике. В возрасте 9 мес. выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1–2-й степени. Сформировались сколиоз поясничного отдела позвоночника 1–2-й степени и кифоз грудного отдела.

В связи со множественным поражением со стороны всех органов и систем ребенок повторно осмотрен генетиком. Проведено исследование активности ферментов альфа-L-идуронидазы и идуронатсульфатазы, как наиболее частых причин МПС. По результатам ферментной диагностики установлен диагноз: «Мукополисахаридоз тип I» (активность альфа-L-идуронидазы 1,73 нМ/мг за 18 ч в лейкоцитах крови, при норме 61,00–175,50), диагноз подтвержден молекулярно-генетически. Выявлены две нонсенс-мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, характерные для тяжелого фенотипа МПС I типа — W47X/Q70X.

В 11 мес. длина тела составила 78 см, вес 10,4 кг, окружность головы 47,5 см. Физическое развитие гармоничное, мезосоматотип. Самостоятельно сидит, ходит с поддержкой. Мышечный тонус диффузно снижен. Гурлероподобный фенотип. Помутнение роговицы обоих глаз. Контрактуры мелких суставов кистей рук, коленных суставов. Выраженный грудопоясничный кифоз. Носовое дыхание затруднено, из носа обильное слизистое отделяемое. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум вдоль левого края грудины. Живот мягкий, гипотония мышц передней брюшной стенки. Печень +4,5 см из-под края реберной дуги, селезенка +1 см. По данным УЗИ брюшной полости: гепатоспленомегалия; нейросонография: тривентрикуломегалия; ликвороокклюзия; Эхо-КГ: дилатация полостей сердца, в большей степени левого желудочка, умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки; сократительная способность миокарда нормальная; утолщение обеих створок митрального клапана, движение створок гипокинетичное. Диагноз: «Мукополисахаридоз типа I (синдром Гурлера). Отставание в психомоторном и предречевом развитии. Органическое поражение головного мозга, внутренняя гидроцефалия. Двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1–2-й степени. Помутнение роговицы обоих глаз. Вторичная кардиопатия (гипертрофия миокарда левого желудочка, недостаточность митрального клапана 2-й степени). Гепатолиенальный синдром».

Для предотвращения прогрессирования заболевания, а также с целью улучшения соматического состояния ребенка на время поиска донора инициирована ФЗТ в дозе 100 ЕД/кг внутривенно один раз в неделю препаратом Ларонидаза. ФЗТ ребенок переносил удовлетворительно. Инфузионные реакции на 7, 8, 10-е введения препарата: рвота, субфебрильная лихорадка. Реакции были расценены как легкие и не потребовали отмены терапии. В дальнейшем проводилась премедикация прокинетиками и жаропонижающими препаратами. Побочные реакции не повторялись. Эффекты ФЗТ (8 мес. терапии): сокращение размеров печени (до +1,5 см из-под реберной дуги), нормализация размеров селезенки, улучшение носового дыхания, исчезновение ночных апноэ, а также стабилизация по поражению сердца.

В возрасте 20 мес. в Клинике «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» была проведена аллогенная ТКМ от неродственного донора. Трансплантация прошла успешно, приживление трансплантата произошло на 12-й день. После ТКМ появилась собственная активность фермента в пределах нормальных значений. Активность фермента на 102-й день после ТКМ 118 нм/мг за 18 ч (норма 61–175,5 нм/мг), концентрация ГАГ мочи 31,2 нм/мМ (норма 5,6–10,6 нм/мМ).

Динамика по основному заболеванию: прогрессивное психомоторное развитие ребенка в виде появления речевой продукции (фразовая речь к 4,5 годам), поддержание нормальных размеров печени и селезенки, нормализация мелкой моторики в пальцах рук, стабилизация поражения органов слуха и зрения. Отмечалось прогрессирование кифотической деформации в грудопоясничном отделе позвоночника с сужением спинномозгового канала (изменения верифицированы по данным рентгенограмм, компьютерной и магнитно-резонансной томографии), легкий спастический парапарез. Показанием к оперативному лечению стало наличие бурно прогрессирующей деформации позвоночника тяжелой степени, нарастание неврологической симптоматики. Выполнена операция:



a *b* *c*

Рис. 2. Мальчик с мукополисахаридозом I типа в возрасте: *a* — 11 мес.; *b* — в 3 г. 5 мес. (перед оперативным лечением); *c* — в 4 г. 5 мес. (результат оперативной коррекции деформации) [6]

Fig. 2. Boy with mucopolysaccharidosis type I in age: *a* – of 11 months; *b* – 3 years 5 months (before surgeon); *c* – in age of 4 years 5 months (after correction of spine deformity) [6]

коррекция и задняя инструментальная фиксация грудопоясничного отдела многоопорной транспедикулярной системой. Задний спондилодез. Послеоперационный период протекал гладко. В неврологическом статусе улучшился тонус мышц нижних конечностей и толерантность к нагрузкам. При контрольном осмотре через год после операции деформация не прогрессирует, стояние импланта корректное, неврологический статус без ухудшения. Представлены фото пациента с МПС I типа в возрасте 11 мес., в 3 г. 5 мес. (перед оперативным лечением), в 4 г. 5 мес. (результат оперативной коррекции деформации) (рис. 2).

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА, СИНДРОМ ХАНТЕРА

Клиника и эпидемиология

При рождении больные мальчики не имеют каких-либо клинических проявлений МПС. В возрасте от 2 до 4 лет у них появляются некоторые черепно-лицевые особенности — полные губы, большие круглые щеки, широкая переносица, макроглоссия, макроцефалия в сочетании с гидроцефалией. Утолщение голосовых связок приводит к огрублению голоса. Помутнение роговицы не характерно, хотя может развиваться дегенерация сетчатки. Больные подвержены частым отитам и респираторным инфекциям. У них рано появляются пупочные и паховые грыжи, развивается гепатоспленомегалия [7, 8].

При развернутой картине основными клиническими проявлениями МПС II являются гротескные черты лица, множественный дизостоз в сочетании с нанизмом, гепатоспленомегалия, гипертрофическая кардиомиопатия и миксоматозная дегенерация клапанов, приводящие к развитию сердечно-сосудистой недостаточности и высокому риску нарушений ритма сердца, экскреция с мочой больших количеств дерматансульфата и гепарансульфата. У некоторых больных имеется характерный диагностический признак — на коже спины или боковой поверхности бедер появляются локальные образования слонового цвета в форме морской гальки.

На рис. 3 видны возрастные фенотипические особенности двух братьев с синдромом Хантера.

Для МПС II характерен выраженный клинический полиморфизм. Выделяют две формы заболевания: тяжелую инфантильную форму А с прогрессирующей умственной отсталостью и более мягкую, взрослую форму В, при которой интеллект обычно не страдает [51]. Однако четкой границы между этими формами нет, и существует непрерывный ряд промежуточных состояний. Форма А по своим клиническим проявлениям мало отличается от синдрома Гурлера, хотя развивается медленнее. Прогрессирующая энцефалопатия приводит на конечной стадии болезни к тяжелой неврологической симптоматике, снижению двигательной активности вплоть до полной обездвиженности, кахексии, отсутствию реакции на окружающее. Для таких

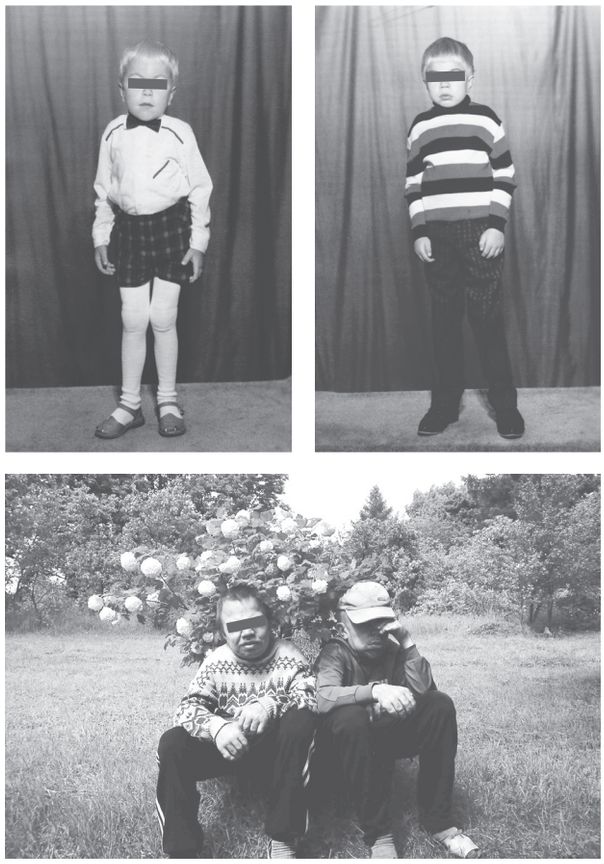


Рис. 3. Фенотип братьев с синдромом Хантера в разном возрасте
Fig. 3. Two brothers with Hunter syndrome at different ages



Рис. 4. Поражение кисти при мукополисахаридозе типа II
Fig. 4. Hands deformity in MPS II patients



Рис. 5. Диспластические и дистрофические изменения тазобедренных суставов при мукополисахаридозе типа II
Fig. 5. Hip changes in MPS II patients

пациентов характерна склонность к хронической диарее. Может развиваться тяжелая диффузная недостаточность коронарного кровообращения. Погибают больные дети в возрасте от 10 до 15 лет чаще всего от дыхательной или сердечной недостаточности [7, 8].

Форма В МПС II в большей степени похожа на синдром Шейе. Заболевание диагностируют, обычно, в конце первого или на втором десятилетии жизни. Рано формируются паховые и пупочные грыжи, поражение сердечно-сосудистой системы, происходят лицевые изменения по типу «гаргоилизма», появляются признаки множественного дизостоза (рис. 4), тугоподвижность суставов (рис. 5), нейросенсорная тугоухость, ретинопатия, возможна обструкция дыхательных путей, ночные апноэ, карпальный туннельный синдром [9]. Течение заболевания медленно прогрессирующее. Продолжительность жизни варьирует в широком диапазоне. Одно из типичных осложнений у пациентов старшего возраста — сужение просвета трахеи, приводящее к необходимости стентирования и/или трахеостомии. Наиболее частой причиной ранней гибели больных на втором или третьем десятилетии жизни становится дыхательная или сердечная недостаточность. Иногда больные доживают до старческого возраста.

В редких случаях синдром Хантера диагностируют у девочек, при этом у них, как правило, обнаруживаются небольшие гетерозиготные делеции в длинном плече Х-хромосомы в области Xq27-q28 или Х-аутосомные транслокации с точками разрыва, локализованными в том же районе Х-хромосомы [28]. У таких девочек наблюдается преимущественная инактивация нормальной Х-хромосомы [24]. Специфический характер лайонизации обусловлен, по-видимому, поздней репликацией делетированной или транслоцированной Х-хромосомы. Для объяснения этого явления привлекается также гипотеза хромосомного импринтинга. В настоящий момент в литературе описано 10 девочек с диагнозом «синдром Хантера». Существуют литературные данные о минимальных проявлениях у женщин-носительниц мутации в гене *IDS*.

Частота МПС II варьирует в пределах от 1 на 100 000 до 1 на 170 000 новорожденных мальчиков.

Биохимические основы патогенеза

Впервые идуронат-2-сульфатаза была выделена в чистом виде из печени человека, что позволило исследовать ее биохимические и каталитические свойства [20]. В печени, почках, легких и плаценте зрелый фермент представлен двумя главными формами с молекулярным весом 42 и 14 кД. Зрелые формы идуронат-2-сульфатазы образуются путем протеолитического расщепления белка предшественника. Фермент имеет большое сходство по аминокислотной последовательности с арилсульфатазами A, B и C человека и глюкозамин-6-сульфатазой.

Основная функция идуронат-2-сульфатазы состоит в отщеплении сульфата от терминального остатка 2-сульфоидуроновой кислоты в двух ГАГ — дерматансульфате и гепарансульфате. В результате недостаточности этого фермента при МПС II дерматансульфат и гепарансульфат в высоких концентрациях накапливаются в лизосомах практически всех клеток, тканей и органов больных. Этим объясняется плейотропный фенотип заболевания, то есть одновременное вовлечение в патологический процесс многих систем и органов больного. Тяжесть течения различных форм МПС II непосредственно зависит от остаточной активности фермента.

Картирование и идентификация гена *IDS*

Впервые полноразмерная кДНК гена идуронат-2-сульфатазы (*IDS*) была изолирована из тканеспецифической библиотеки генов эндотелиальных клеток [74], что позволило локализовать ген *IDS* в длинном плече Х-хромосомы в области Xq28 [75]. Ген состоит из 9 экзонов, распределенных на площади в 24 кб [38, 75, 76]. Структура промотора гена свидетельствует о том, что он экспрессируется повсеместно, то есть относится к классу генов «домашнего хозяйства». В цитогенетической области размером около 90 кб, расположенной теломернее гена *IDS*, идентифицирован его псевдоген, обозначаемый *IDS2* [21, 39]. Показано, что цитогенетическая область локализации псевдогена *IDS2* вовлечена в рекомбинацию с геном *IDS* примерно у 13 % больных синдромом Хантера.

Мутации в гене IDS. У 20 % больных синдромом Хантера ген *IDS* полностью или частично делетирован, либо вовлечен в другие структурные перестройки [26, 43]. Примерно у 13 % больных причиной разрушения гена *IDS* становятся инверсии, затрагивающие первые 7 экзонов гена *IDS*. Эти перестройки происходят в результате гомологичной рекомбинации между геном *IDS* и псевдогеном *IDS2* [22]. Показано, что «горячими точками» рекомбинации в данном случае являются высоко гомологичные последовательности ДНК (98 % гомологии) размером около тысячи пар оснований, расположенные соответственно в 7-м интроне гена *IDS* и дистальнее экзона 3 локуса *IDS2*.

Примерно у 23 % больных синдромом Хантера идентифицируются относительно небольшие внутригенные перестройки — делеции или инсерции, затрагивающие несколько нуклеотидов. В остальных случаях у больных находят точковые мутации миссенс- или нонсенс-типа, а также мутации, нарушающие процесс сплайсинга.

К числу мутаций, независимо идентифицированных в разных популяциях, относятся три нуклеотидные замены в кодоне 468 экзона 9 гена *IDS*, сопровождающиеся аминокислотными заменами — R468W, R468Q и R468L [33, 44, 72]. Большая гетерогенность мутаций в гене *IDS* затрудняет молекулярную диагностику синдрома Хантера.

Экспериментальные модели

Естественной экспериментальной моделью МПС II являются кобели породы лабрадор-ретривер, имеющие наследственную недостаточность идуронат-2-сульфатазы [73]. Эта недостаточность обусловлена мутациями в гене идуронат-2-сульфатазы собаки, гомологичном гену *IDS* человека. Собаки имеют крупные головы с грубыми морфологическими особенностями морды, макродактилию, генерализованную остеопению, прогрессирующие неврологические нарушения, одностороннюю дистрофию сетчатки и позитивный мочевой тест на ГАГ.

Создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с отсутствием активности идуронат-2-сульфатазы у самцов — *Ids*-null [40]. С 4-недельного возраста и на протяжении всей жизни у мутантных самцов наблюдалась повышенная экскреция ГАГ с мочой и накопление ГАГ в тканях начиная с 7-й недели. У нулевых мутантов развивалась гепатоспленомегалия и наблюдалось увеличение других органов. Другими фенотипическими особенностями были грубая шерсть, спорадическая алопеция, искривление пальцев конечностей, аномалии в развитии черепа, уменьшенная двигательная активность и значительное сокращение продолжительности жизни. При гистологическом обследовании во многих органах выявлялись диффузно распределенные пенистые вакуолизированные клетки.

Эти модели могут быть использованы для изучения молекулярных механизмов патогенеза синдрома Хантера и проведения доклинических испытаний методов терапии этого тяжелого заболевания, включая ТКМ, ФЗТ и генотерапию.

Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика МПС II основана на совокупности данных клинического обследования пациента, биохимического и молекулярно-генетического анализа. Одним из наиболее ранних диагностических признаков МПС II можно считать повышенную экскрецию с мочой ГАГ и, прежде всего, дерматансульфата и гепарансульфата. Для подтверждения диагноза проводят анализ ферментативной активности идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах или высушенных пятнах крови, а также молекулярную диагностику протяженных делеций, инверсий и других мутаций в гене *IDUA*.

При ретровирусной трансдукции кДНКовой последовательности гена *IDS* в лимфобластозные линии клеток больных синдромом Хантера достигнута коррекция метаболического дефекта [23]. Уровень экспрессии идуронат-2-сульфатазы в трансдуцированных клетках оказался очень высоким, в 10–70 раз превышающим норму. Показано, что рекомбинантный фермент активно участвует в метаболизме ГАГ. Эти исследования могут рассматриваться как начальный шаг в разработке программ генотерапии МПС II.

Опубликованы результаты ТКМ, выполненные у 10 больных синдромом Хантера [69]. Только трое прожили более 7 лет после трансплантации, причем один из них умер через 11 лет после проведенной процедуры. Высокую смертность больных авторы объясняют плохим подбором доноров. У одного из выживших пациентов интеллект был полностью сохранен, но наблюдалась небольшая задержка физического развития. В настоящее время ТКМ при МПС II в России не используют, но имеются рекомендации ассоциации медицинских генетиков по проведению ТКМ при тяжелых вариантах МПС II, ассоциированных с миссенс-мутациями [15].

В США и ряде европейских стран лицензирован и прошел клинические испытания препарат идурсульфаза (рекомбинантная идуранат-2-сульфатаза человека), или Элапраза, предложенный для лечения синдрома Хантера [77]. Существует еще один препарат для ФЗТ МПС II — Хантераза, также успешно применяемый в мировой и Российской практике. Оба препарата зарегистрированы на территории РФ. Возможен переход с одного препарата на другой при наличии непереносимости и/или развитии тяжелых аллергических реакций у пациентов. При раннем начале ФЗТ наблюдается улучшение многих патологических проявлений заболевания. Нормализуются размеры печени и селезенки, не нарастает степень поражения сердечно-сосудистой системы, увеличивается объем движений в пораженных суставах [2, 3]. Для облегчения проведения внутривенных инфузий у пациентов с МПС в стационаре могут использовать имплантируемые венозные системы, значительно облегчающие венозный доступ [17]. Но недостаток Элапразы заключается в том, что она не проникает сквозь гематоэнцефалический барьер, то есть не попадает в мозг. Для преодоления этой трудности препарат был модифицирован путем добавления специфических антител (AGT-182). Результаты лечения пациентов с МПС II с использованием этого модифицированного препарата пока неизвестны. Пересадка гемопоэтических стволовых клеток больным МПС II также оказывается успешной только при ранней постановке диагноза в возрасте до 2 лет или раньше [19, 63].

Перспективной для лечения при МПС I и II типов может быть субстратредуцирующая терапия, основанная на подавлении выработки ГАГ. С этой целью был разработан препарат Генистеин (Сойфем), который хорошо себя показал в опытах на экспериментальных моделях. При раннем начале лечения у животных удавалось приостановить разрушение клеток центральной нервной системы.

Одни из первых пациентов в России, получавшие ФЗТ при МПС I, также получали Генистеин. Переносится препарат хорошо, но часто приводит к избыточному весу, так как по своей структуре является аналогом женских половых гормонов. Является препаратом выбора при МПС III, для которого в настоящий момент нет доступного препарата для ФЗТ.

В настоящее время в России лечение получают около 80 больных МПС I и II типов. Бóльшая часть из них находится на пожизненной ФЗТ, а 25 — прошли ТКМ. Из-за высокой стоимости лекарств, которые следует вводить больным еженедельно, расходы на эти заболевания лидируют в бюджетах, выделенных государством на лечение орфанных болезней. Так, стоимость одного флакона Элапразы колеблется от 175 до 185 тыс. руб. Для лечения одного больного синдромом Хантера еженедельно требуется от 300 до 500 тыс. руб. Тем не менее нет сомнения, что уже в ближайшие годы появятся альтернативные терапевтические подходы в профилактике и лечении пациентов с МПС и будут разработаны более дешевые методы производства необходимых лекарственных препаратов.

Мукополисахаридозы типов I и II в настоящее время занимают важную нишу в структуре орфанных заболеваний. Несмотря на редкость патологии, знания о данных заболеваниях актуальны для врачей первичного звена. Именно на этом этапе начи-

нается диагностика этой редкой патологии. Ранняя постановка диагноза — это важный этап на пути терапии, позволяющий получить доступ к большему количеству вариантов лечения, а следовательно, улучшить отдаленные результаты и качество жизни пациентов с МПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бучинская Н.В., Преснова Е.В., Дубко М.Ф., и др. Первый опыт применения препарата Альдуразим в России для лечения мукополисахаридоза I типа // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 33–37. [Buchinskaya NV, Presnova EV, Dubko MF, et al. Aldurazyme therapy for mucopolysaccharidosis type I: First experience in Russia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2008;7(4):33-37 (In Russ.)]
2. Бучинская Н.В., Дубко М.Ф., Калашникова О.В. Опыт применения ферментзаместительной терапии у детей с мукополисахаридозом. В сб.: Современные технологии профилактики наследственных болезней и детской инвалидности (к 40-летию медико-генетического центра). – СПб., ГУЗ МГЦ: Феникс, 2009. – С. 196–201. [Buchinskaya NV, Dubko MF, Kalashnikova OV. Opyt primeneniya fermentzamestitel'noy terapii u detey s mukopolisakharidozom. In: Sovremennye tekhnologii profilaktiki nasledstvennykh bolezney i detskoy invalidnosti (k 40-letiyu mediko-geneticheskogo tsentra). Saint Peterburg, GUZ MGTs: Feniks; 2009. P. 196-201. (In Russ.)]
3. Бучинская Н.В., Дубко М.Ф., Калашникова О.В., и др. Современные подходы к диагностике и лечению мукополисахаридоза. В сборнике: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под. ред. А.Б. Масленникова. Вып. 14. – Новосибирск: АртЛайн, 2010. – С. 124–132. [Buchinskaya NV, Dubko MF, Kalashnikova OV, et al. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu mukopolisakharidoza. In: Molekulyarno-biologicheskie tekhnologii v meditsinskoy praktike. Maslennikov A.B ed. Vol. 14. Novosibirsk, ArtLayn; 2010. P. 124-132 (In Russ.)]
4. Бучинская Н.В., Дубко М.Ф., Калашникова О.В., и др. Пятилетний опыт лечения мукополисахаридоза I типа в Санкт-Петербурге. Человек и Лекарство — Казахстан. – 2013. № 12 (28). – С. 96–100. [Buchinskaya NV, Dubko MF, Kalashnikova OV. et al. Pyatiletniy opyt lecheniya mukopolisakharidoza I tipa v Sankt-Peterburge. Chelovek i Lekarstvo – Kazakhstan, 2013. № 12 (28):96-100. (In Russ.)]
5. Бучинская Н.В., Калашникова О.В., Дубко М.Ф., и др. Мукополисахаридоз I типа в Санкт-Петербурге: генетические варианты и опыт фермент-заместительной терапии // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 3. – С. 41–46. [Buchinskaya NV, Kalashnikova OV, Dubko MF, et al. Mucopolysaccharidosis type I: genetic variants and enzyme replacement therapy experience in Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(3):41-46 (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED4341-46
6. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А., и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов // Гений ортопедии. – 2014. – № 2. – С. 81–90. [Buchinskaya NV, Kostik MM, Chikova IA, et al. Skeletal manifestations for mucopolysaccharidoses of different types. *Orthopaedic Genius*. 2014;(2):81-90. (In Russ.)]
7. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., и др. Эффективность ферментной терапии при лизосомных болезнях накопления на примере мукополисахаридоза I и II типов: 5-ти летнее динамическое наблюдение за группой пациентов детского возраста. В сб.: Редкие (орфанные) заболевания и врожденные пороки развития. Современные возможности диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. К 45-летию МГЦ. – СПб., ГУЗ МГЦ: Феникс, 2014. – С. 157–169. [Buchinskaya NV, Chikova IA, Isupova EA, et al. Effektivnost' fermentnoy terapii pri lizosomnykh boleznyakh nakopleniya na primere mukopolisakharidoza I i II tipov: 5-ti letnee dinamicheskoe nablyudenie za gruppoy patsientov detskogo vozrasta. In: Redkie (orfannye) zabolevaniya i vrozhdennye poroki razvitiya. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki, profilaktiki, lecheniya i reabilitatsii. K 45-letiyu MGTs. Saint Peterburg, GUZ MGTs.: Feniks; 2014. P. 157-169. (In Russ.)]
8. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., и др. Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 35–43. [Buchinskaya NV, Chikova IA, Isupova EA, et al. Modern approaches to therapy for children with mucopolysaccharidosis. *Current Pediatrics*. 2014;13(3):35-43. (In Russ.)]
9. Бучинская Н.В., Костик М.М., Колобова О.Л., Мельникова Л.Н. Как не пропустить мягкие формы мукополисахаридоза I типа у пациентов с суставными проявлениями заболевания? // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № . 6. – Р. 473–479. [Buchinskaya NV, Kostik MM, Kolobova OL, Mel'nikova LN. How not to miss the mild forms of type I mucopolysaccharidosis in patients with articular manifestations of the disease? *Current Pediatrics*. 2018;17(6):473-479. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1978
10. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. –

2021. – Т. 12, № 2. – С. 73–83. [Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2): 73–83. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/PED12273-83

11. Захарова Е.Ю. Лечение лизосомных болезней накопления // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 27–33. [Zakharova EU. Therapy of lysosomal storage diseases. *Voprosy Gematologii, Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii*. 2008;7(4):27-33. (In Russ.)]
12. Захарова Е.Ю. Оценка относительных частот и оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена веществ. дис. … д-ра мед. наук. – М.: 2012. – 254 с. [Zakharova E. U. Ocenka otnositelnykh chastot i optimizacija metodov biokhimicheskoi i molekuljarno-geneticheskoi diagnostiki nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv. [Dissertation]. Moscow: 2012. 254 p.] Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/otsenka-otnositelnykh-chastot-i-optimizatsiya-metodov-biokhimicheskoi-i-molekulyarno-genetic/read. Дата обращения: 20.08.2021.
13. Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз тип I. (утв. Минздравом России). 2019. 61 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii. Mukopolisakharidoz tip I. 2019. 61 p.] Режим доступа: https://diseases.medelement.com/disease/мукополисахаридоз-i-типа-у-детей-рекомендации-рф/15887. Дата обращения: 20.08.2021.
14. Ассоциация медицинских генетиков. Методические рекомендации по ранней диагностике мукополисахаридозов. – 2019. – 56 с. [Assotsiatsiya Meditsinskikh Genetikov. Metodicheskie rekomendatsii po ranney diagnostike mukopolisakharidozov. 2019. 56 p. (In Russ.)]
15. Союз педиатров России. Мукополисахаридоз II типа у детей. – 2016. – 31 с. [Soyuz pediatrov Rossii. Mukopolisakharidoz II tipa u detey. 2016. 31 p. (In Russ.)]. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/МПС%202 %20дети%20СПР.v1 %20 29 %2011_правка%203.02.17.pdf. Дата обращения: 20.08.2021.
16. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 4. – Р. 4–9. [Novikov PV. Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(4):4-9. (In Russ.)]
17. Рыков М.Ю., Филинов И.В., Петров Е.И., и др. Использование имплантируемых венозных порт-систем при лечении детей с орфанными заболеваниями (мукополисахаридозами и болезнью Помпе): описание серии случаев // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 522–527. [Rykov MYu, Filinov IV, Petrov EI, et al. Use of Implantable Venous Port Systems in the Treatment of Children with Orphan Diseases (Mucopolysaccharidosis and Pompe Disease): Case Series. *Current Pediatrics*. 2015;14(4):522-527. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1394
18. Aronovich EL, Pan D, Whitley CB. Molecular genetic defect underlying alpha-L-iduronidase pseudodeficiency. *Am J Hum Genet*. 1996;58(1):75-85.
19. Barth AL, Horovitz DG. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidosis Type II. A Literature Review and Critical Analysis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2018;6: 1-11. DOI: 10.1177/2326409818779097
20. Bielicki J, Freeman C, Clements PR, Hopwood JJ. Human liver iduronate-2-sulphatase: purification, characterization and catalytic properties. *Biochem J*. 1990;271(1):75-86. DOI: 10.1042/bj2710075
21. Bondeson ML, Dahl N, Malmgren H, et al. Inversion of the IDS gene resulting from recombination with IDS-related sequences is a common cause of the Hunter syndrome. *Hum Molec Genet*. 1995;4(4): 615-621. DOI: 10.1093/hmg/4.4.615
22. Bondeson ML, Malmgren H, Dahl N, et al. Presence of an IDS-related locus (IDS2) in Xq28 complicates the mutational analysis of Hunter syndrome. *Europ J Hum Genet*. 1995:3(4):219-227. DOI: 10.1159/000472302
23. Braun SE, Aronovich EL, Anderson RA, et al. Metabolic correction and cross-correction of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) by retroviral-mediated gene transfer and expression of human iduronate-2-sulfatase. *Proc Natl Acad Sci*. 1993;90(24):11830-11834. DOI: 10.1073/pnas.90.24.11830
24. Broadhead DM, Kirk JM, Burt AJ, et al. Full expression of Hunter's disease in a female with an X-chromosome deletion leading to non-random inactivation. *Clin Genet*. 1986;30(5):392-398. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1986.tb01896.x.
25. Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C, et al. Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common alpha-L-iduronidase mutations (W402X and

Q70X) among European patients. *Hum Molec Genet*. 1994;3(6):861-866. DOI: 10.1093/hmg/3.6.861
26. Bunge S, Steglisch C, Zuther C, et al. Iduronate-2-sulfatase gene mutations in 16 patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Hum Molec Genet*. 1993;2(11):1871-1875. DOI: 10.1093/hmg/2.11.1871
27. Ciron C, Desmaris N, Colle MA, et al. Gene therapy of the brain in the dog model of Hurler's syndrome. *Ann Neurol*. 2006;60(2):204-213. DOI: 10.1002/ana.20870
28. Clarke JT, Willard HF, Teshima I, et al. Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II) in a karyotypically normal girl. *Clin Genet*. 1990;37(5):355-562. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1990.tb03519.x
29. Clarke LA, Russell CS, Pownall S, et al. Murine mucopolysaccharidosis I: targeted disruption of the murine alpha-L-iduronidase gene. *Hum Mol Genet*. 1997;6(4):503-511. DOI: 10.1093/hmg/6.4.503
30. Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, et al. Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *J Pediatr*. 2017;182: 363-370. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.036
31. Clements PR, Brooks DA, McCourt PAG, Hopwood JJ. Immunopurification and characterization of human alpha-L-iduronidase with the use monoclonal antibodies. *Bioch J*. 1989;259(1):199-208. DOI: 0.1042/bj2590199
32. Coletti HY, Aldenhoven M. Long-Term Functional Outcomes of Children with Hurler Syndrome Treated with Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation. *JIMD Rep*. 2015;20:77-86. DOI: 10.1007/8904_2014_395
33. Crotty PL, Braun SE, Anderson RA, Whitley CB. Mutation R468W of the iduronate-2-sulfatase gene in mild Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) confirmed by in vitro mutagenesis and expression. *Hum Molec Genet*. 1992;1(9):755-757. DOI: 10.1093/hmg/1.9.755
34. Desmaris N, Verot L, Puech JP, et al. Prevention of neuropathology in the mouse model of Hurler syndrome. *Ann Neurol*. 2004;56(1):68-76. DOI: 10.1002/ana.20150
35. Di Natale P, Di Domenico C, Villani GRD, et al. In vitro gene therapy of mucopolysaccharidosis type I by lentiviral vectors. *Europ J Biochem*. 2002;269(11):2764-2771. DOI: 10.1046/j.1432-1033.2002.02951.x
36. Eisengart JB, Rudser KD, Xue Y, et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genet Med*. 2018;20(11):1423-1429. DOI: 10.1038/gim.2018.29.
37. Eisengart JB, Pierpont EI, Kaizer AM, et al. Intrathecal enzyme replacement for Hurler syndrome: biomarker association with neurocognitive outcomes. *Genet Med*. 2019; 21(11):2552-2560. DOI: 10.1038/s41436-019-0522-1
38. Fairbairn LJ, Lashford LS, Spooncer E, et al. Long-term in vitro correction of alpha-L-iduronidase deficiency (Hurler syndrome) in human bone marrow. *Proc Nat Acad Sci*. 1996;93(5):2025-2030. DOI: 10.1073/pnas.93.5.2025
39. Flomen RH, Green EP, Green PM, et al. Determination of the organisation of coding sequences within the iduronate sulphate sulphatase (IDS) gene. *Hum Molec Genet*. 1993;2(1):5-10. DOI: 10.1093/hmg/2.1.5
40. Garcia AR, Pan J, Lamsa JC, Muenzer J. The characterization of a murine model of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(6): 924-934. DOI: 10.1007/s10545-007-0641-8
41. Gatti R, DiNatale P, Villani GRD, et al. Mutations among Italian mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(6):803-806. DOI: 10.1023/a:1005323918923
42. Hall E, Shenoy Sh. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Neonatal Perspective. *Neo Reviews*. 2019;20(6): e336-e345. DOI: 10.1542/neo.20-6-e336
43. Hopwood JJ, Bunge S, Morris CP, et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II: mutations in the iduronate sulfatase gene. *Hum Mutat*.1993;2(6):435-442. DOI: 10.1002/humu.1380020603
44. Isogai K, Sukegawa K, Tomatsu S, et al. Mutation analysis in the iduronate-2-sulphatase gene in 43 Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease). *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(1):60-70. DOI: 10.1023/a:1005363414792
45. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *New Eng J Med*. 2001;344(3):182-188. DOI: 10.1056/NEJM200101183440304
46. Kakkis E, Lester T, Yang R, et al. Successful induction of immune tolerance to enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101(3):829-834. DOI: 10.1073/pnas.0305480101
47. Langan ThJ, Jalal K, Amy L, et al. Development of a newborn screening tool for mucopolysaccharidosis type I based on bivariate normal limits: Using glycosaminoglycan and alpha-L-iduronidase determinations on dried blood spots to predict symptoms. *JIMD Rep*. 2020;52(1):35-42. DOI: 10.1002/jmd2.12093
48. Lee IJ, Hwang SH, Jeon BH, et al. Mutational analysis of the alpha-L-iduronidase gene in 10 unrelated Korean type I mucopolysaccharidosis patients: identification of four novel mutations. *Clin Genet*. 2004;66(6): 575-576. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00374.x
49. Li P, Wood T, Thompson JN. Diversity of mutations and distribution of single nucleotide polymorphic alleles in the human alpha-L-iduronidase (IDUA) gene. *Genet Med*. 2002;4(6):420-426. DOI: 10.1097/00125817-200211000-00004

50. Lum SH, Orchard PJ, Lund TC, et al. Outcome after a cord blood transplantation using busulfan pharmacokinetic targeted myeloablative conditioning for Hurler syndrome. Biology of Blood and Marrow. *Transplant Cell Thel*. 2021;27(1):91.e1-91.e4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020
51. McKusick VA. The Mucopolysaccharidoses. Heritable Disorders of Connective Tissue. 4th ed. St. Louis: CV. Mosby; 1972. P. 556-574.
52. Moskowitz SM, Tieu PT, Neufeld EF. Mutation in Scheie syndrome (MPS IS): a G-to-A transition creates new splice site in intron 5 of one IDUA allele. *Hum Mutat*. 1993;2(2):141-144. DOI: 10.1002/humu.1380020215
53. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. Vol. 3. McGraw-Hill, New York; 2001.
54. Peck DS, Lacey JM, White AL, et al. Incorporation of Second-Tier Biomarker Testing Improves the Specificity of Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type I. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(1):10. DOI: 10.3390/ijns6010010
55. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome. II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood*. 1998;91(7):2601-2608.
56. Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol*. 2014;76(5):747-753. DOI: 10.1002/ana.24246
57. Polgreen LE, Lund TC, Braunlin E, et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Res*. 2019;87(1):104-111. DOI: 10.1038/s41390-019-0541-2
58. Santi L, Ponti GD, Dina G, et al. Neonatal combination therapy improves some of the clinical manifestations in the Mucopolysaccharidosis type I murine model. *Mol Genet Metab*. 2020;130(3):197-208. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.05.001
59. Scott HS, Ashton LJ, Eyre HJ, et al. Chromosomal localization of the human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3. *Am J Hum Genet*. 1990;47(5):802-807.
60. Scott HS, Anson DS, Orsborn AM, et al. Human alpha-L-iduronidase: cDNA isolation and expression. *Proc Natl Acad Sci*. 1991;88(21):9695-9699. DOI: 10.1073/pnas.88.21.9695
61. Scott HS, Guo XH, Hopwood JJ, Morris CP. Structure and sequence of the human alpha-L-iduronidase gene. *Genomics*.1992;13(4):1311-1313. DOI: 10.1016/0888-7543(92)90053-u
62. Scott HS, Litjens T, Nelson PV, et al. Identification of mutations in the alpha-L-iduronidase gene (IDUA) that cause Hurler and Scheie syndroms. *Hum Genet*. 1993;53(5):973-986.
63. Selvanathan A, Ellaway C, Wilson P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Preventing Neurocognitive Decline in Mucopolysaccharidosis Type II: A Case Series. *JIMD Rep*. 2018;41:81-89. DOI: 10.1007/8904-2018
64. Shull RM, Munger RJ, Spellacy E, et al. Canine alpha-L-iduronidase deficiency: a model of mucopolysaccharidosis I. *Am J Path*. 1982;109(2):244-248.
65. Spellacy E, Shull RM, Constantopoulos G, Neufeld EF. A canine model of human alpha-L-iduronidase deficiency. *Proc Nat Acad Sci*. 1983;80(19):6091-6095. DOI: 10.1073/pnas.80.19.6091
66. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *New Eng J Med*. 2004;350(19):1960-1969. DOI: 10.1056/NEJMoa032613
67. Taylor HA, Thomas GH. Pseudodeficiency of alpha-iduronidase. *J Inherit Metab Dis*. 1994;16(6): 1058-1059. DOI: 10.1007/BF00711533
68. Taylor M, Khan Sh, Stapleton M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(7): e226-e246. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012
69. Vellodi A, Young E, Cooper A, et al. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(5):638-648. DOI: 10.1023/a:1005525931994
70. Wang RY, Cambray-Forker EJ, Ohanian K, et al. Treatment reduces or stabilizes brain imaging abnormalities in patients with MPS I and II. *Molec Genet Metab*. 2009;98(4): 406-411. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.07.015
71. Whitley CB, Gorlin RJ, Krivit W. A nonpathologic allele (IW) for low alpha-L-iduronidase enzyme activity vis-a-vis prenatal diagnosis of Hurler syndrome. *Am J Med Genet*. 1987;28(1):233-243. DOI: 10.1002/ajmg.1320280136
72. Whitley CB, Anderson RA, Aronovich EL, et al. Caveat to genotype-phenotype correlation in mucopolysaccharidosis type II: discordant clinical severity of R468W and R468Q mutations of the iduronate-2-sulfatase gene. *Hum Mutat*. 1993;2(3):235-237. DOI: 10.1002/humu.1380020313
73. Wilkerson MJ, Lewis DC, Marks SL, Prieur DJ. Clinical and morphologic features of mucopolysaccharidosis type II in a dog: naturally occurring model of Hunter syndrome. *Vet Path*. 1998;35(3):230-233. DOI: 10.1177/030098589803500311
74. Wilson PJ, Morris CP, Anson DS, et al. Hunter syndrome: isolation of an iduronate-2-sulfatase cDNA clone and analysis of patient DNA. *Proc Nat Acad Sci*.1990;87(21): 8531-8535. DOI: 10.1073/pnas.87.21.8531
75. Wilson PJ, Suthers GK, Callen DF, et al. Frequent deletions at Xq28 indicate genetic heterogeneity in

Hunter syndrome. *Hum Genet*. 1991;86(5):505-508. DOI: 10.1007/BF00194643
76. Wilson PJ, Meaney CA, Hopwood JJ, Morris CP. Sequence of the human iduronate 2-sulfatase (IDS) gene. *Genomics*. 1993;17(3):773-775. DOI: 10.1006/geno.1993.1406
77. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Europ J Pediat*. 2008;167(3): 267-277. DOI: 10.1007/s00431-007-0635-4
78. Yamagishi A, Tomatsu S, Fukuda S, et al. Mucopolysaccharidosis type I: identification of common mutations that cause Hurler and Scheie syndromes in Japanese populations. *Hum Mutat*. 1996;7(1):23-29. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:1<23::AID-HUMU3>3.0.CO;2-Q
79. Zheng Y, Rozengurt N, Ryazantsev S, et al. Treatment of the mouse model of mucopolysaccharidosis I with retrovirally transduced bone marrow. *Molec Genet Metab*. 2003; 79(4):233-244. DOI: 10.1016/s1096-7192(03)00116-1

◆ Информация об авторах

Виктория Николаевна Горбунова — д-р биол. наук, профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт Петербург, Россия. E-mail: vngor@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская — канд. мед. наук, педиатр, врач-генетик консультативного отделения. Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com

◆ Information about the authors

Victoria N. Gorbunova – PhD, Professor, Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vngor@mail.ru

Natalia V. Buchinskaia – MD, PhD, pediatrician, geneticist of Consulting department. St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. ОСОБЕННОСТИ МАНУАЛЬНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ (СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС)

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- проводить мануальную диагностику патологии молочных желез;
- проводить пункцию узловых образований молочных желез под контролем УЗИ.





Категория обучающихся: врачи акушеры-гинекологи, онкологи, маммологи, хирурги, медицинские работники смотрового кабинета среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 12 000 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/PED12385-91

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ В СТРУКТУРЕ СТРЕССА ИНФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

© И.В. Карголь [1], М.В. Земляных [2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Карголь И.В., Земляных М.В. Эмоциональные и поведенческие компоненты в структуре стресса инфертильности у женщин с бесплодием // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 85–91. https://doi.org/10.17816/PED12385-91

Поступила: 19.04.2021 Одобрена: 25.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

Статья посвящена исследованию стресса инфертильности у женщин с бесплодием. Исследовались такие составляющие стресса инфертильности, как тревога, депрессия, копинг-стратегии, эмоциональные схемы, а также психологическая составляющая качества жизни. Целью исследования было изучить особенности отдельных составляющих стресса инфертильности, таких как тревога, депрессия, а также эмоциональные схемы пациенток и способы совладания со стрессом. В качестве методик исследования были выбраны: Шкала тревоги А. Бека, Шкала депрессии А. Бека; опросник исследования качества жизни при бесплодии FertiQoL J. Boivin; опросник «Шкала эмоциональных схем Р. Лихи» (LESS II); опросник копинг-стратегий COPE в адаптации Т.О. Гордеевой, Е.Н. Осина, Е.А. Рассказовой, О.А. Сычева, В.Ю. Шевяховой. Исследованы 33 женщины с бесплодием (основная группа) и 33 женщины, не имеющие бесплодия и не планирующие беременность в ближайшее время. Результаты исследования выявили такие особенности женщин с бесплодием, как недостаточная удовлетворенность качеством жизни, субъективно ощущаемые эмоциональный дискомфорт, недостаточная социальная поддержка и некоторая неудовлетворенность супружескими отношениями. При этом субклинические уровни тревожно-депрессивной симптоматики сопровождаются общей напряженностью эмоциональных схем, преобладанием схем «Чувство вины за собственные эмоции», «Недостаточная осмысленность», «Инвалидация эмоции другими», «Прогнозируемая длительность эмоций», «Склонность к руминациям», «Упрощенное представление об эмоциях». Поведенческие стратегии в стрессовой ситуации у женщин со стрессом инфертильности отличаются негибкостью, склонностью к избеганию и отрицанию, редкому использованию позитивного переформулирования и юмора. Проведенное исследование выявило наличие различных поддерживающих факторов стресса инфертильности, характерных для женщин, страдающих бесплодием: недостаточная удовлетворенность качеством жизни, субъективно ощущаемые эмоциональный дискомфорт, недостаточная социальная поддержка и неудовлетворенность супружескими отношениями. При этом субклинические уровни тревожно-депрессивной симптоматики сопровождаются общей напряженностью эмоциональных схем и ограниченностью поведенческих стратегий в стрессовой ситуации.

Ключевые слова: бесплодие; стресс инфертильности; тревога; депрессия; эмоциональные схемы; копинг-стратегии; качество жизни.

EMOTIONAL AND BEHAVIORAL COMPONENTS OF INFERTILITY-RELATED STRESS EXPERIENCED BY INFERTILE WOMEN

© I.V. Kargol [1], M.V. Zemlianykh [2]

[1] Belgorod State University, Belgorod, Russia;

[2] St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kargol IV, Zemlianykh MV. Emotional and behavioral components of infertility-related stress experienced by infertile women. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):85-91. https://doi.org/10.17816/PED12385-91

Received: 19.04.2021 Revised: 25.05.2021 Accepted: 23.06.2021

The article is devoted to the study of infertility-related stress experienced by infertile women. We studied such components of the stress of infertility as anxiety, depression, coping strategies, emotional schemes, as well as the psychological component of the quality of life. The aim of the study was to study the characteristics of individual components of the stress of infertility, such us anxiety, depression, emotional schemas and coping strategies. The following research methods were selected: A. Beck's Anxiety Scale, A. Beck's Depression Scale; questionnaire of the study of the quality of life in infertility FertiQoL J. Boivin; R. Leahy Scale of Emotional Schemes Questionnaire (LESS II); COPE coping strategies questionnaire in adaptation by T.O. Gordeeva, E.N. Osin, E.A. Rasskazova, O.A. Sychev, V.Yu. Shevyakhova. 33 women with infertility (main group) and 33 women without infertility and not planning pregnancy in the near future were studied. The results of the study revealed such characteristics of women with infertility as insufficient satisfaction with the quality of life, subjectively felt emotional discomfort, insufficient social support and some dissatisfaction with marital relations. At the same time, subclinical levels of anxiety-depressive symptoms are accompanied by a general tension of emotional schemes, the prevalence of such schemes, "Feelings of guilt for their own emotions", "Lack of meaningfulness", "Invalidation of emotions by others", "Predicted duration of emotions", "Tendency to ruminate", "A simplified idea of emotions". Behavioral strategies in a stressful situation in women with the stress of infertility are characterized by inflexibility, a tendency to avoidance and denial, and the rare use of positive reformulation and humor. The study revealed the presence of various supporting stress factors of infertility characteristic of women suffering from infertility: insufficient satisfaction with the quality of life, subjectively felt emotional discomfort, insufficient social support and dissatisfaction with marital relations. At the same time, subclinical levels of anxiety-depressive symptoms are accompanied by a general tension of emotional schemes and limited behavioral strategies in a stressful situation.

Keywords: infertility; stress of infertility; anxiety; depression; emotional schemes; coping strategies; quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

Родительство или роль родителя занимает центральное место в самоидентичности многих людей и представляется одной из наиболее важных социальных ролей. Большинство людей рассматривают родительство как естественный этап жизненного пути и считают, что могут стать родителями, когда будут готовы. Таким образом, опыт бесплодия часто становится неожиданным и нежелательным.

Поскольку бесплодие представляет собой неспособность достичь желаемого статуса, оно часто воспринимается как угроза для личности [7, 19, 24, 25, 32], что приводит к формированию ощущения собственной дефектности и снижению оценки своей компетентности, особенно для женщин [22, 23].

Психологический дистресс и бесплодие циркулярно взаимосвязаны, дистресс может стать причиной бесплодия и снизить вероятность наступления беременности, и в то же время бесплодие может вызвать психологический дистресс [14, 33]. Вполне вероятно, что стресс и другие негативные эмоциональные состояния могут снизить вероятность беременности [21, 26, 27, 30]. В литературе подобные состояния обозначаются как стресс инфертильности [8, 20, 28].

В литературных источниках отмечается роль стресса инфертильности при возникновении бесплодия, а также влияние психологических факторов на показатели успешности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [15, 16 18, 33]. Многочисленные исследования показали, что бесплодие и лечение от него вызывают стресс и являются факторами риска для развития симптомов тревоги и депрессии [12, 29, 31]. Кроме того, бесплодие — хронически стрессовая ситуация. Согласно модели оценки стресса Лазаруса, предполагается, что люди переживают стресс как результат оценки внешнего давления (стрессовой), которому они противостоят [28]. Модель эмоциональных схем Р. Лихи предполагает, что люди могут отличаться в том, как они оценивают свой опыт переживания стресса. Эти оценки, то есть эмоциональные схемы или представления об эмоциях, могут возвращаться в виде реакции на стресс, которая увеличивает или уменьшает интенсивность его переживания [3].

По некоторым данным, не сам стресс является причиной неуспеха в лечении от бесплодия, а способы совладания с ним [9].

В отечественной литературе недостаточно исследований, посвященных проблеме стресса инфертильности [1, 2, 6].

Цель исследования — изучить отдельные особенности стресса инфертильности, в частности, такие его составляющие, как тревога, депрессия, а также эмоциональные схемы пациенток и способы совладания со стрессом.

Сформулированы следующие задачи:

1) исследовать социально-демографические характеристики пациенток с бесплодием;

2) выявить уровень эмоционального дистресса пациенток с бесплодием;

3) исследовать качество жизни пациенток с бесплодием;

4) оценить особенности эмоциональных схем пациенток с бесплодием;

5) изучить используемые женщинами с бесплодием копинг-стратегии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленной целью были выбраны методики:

1) для оценки эмоционального дистресса — шкала тревоги А. Бека, шкала депрессии А. Бека [33];

2) для исследования качества жизни при бесплодии — FertiQoL J. Boivin [10, 11];

3) опросник «Шкала эмоциональных схем Р. Лихи» (LESS II) [5];

4) опросник копинг-стратегий COPE в адаптации Т.О. Гордеевой, Е.Н. Осина, Е.А. Рассказовой, О.А. Сычева, В.Ю. Шевяховой [4].

Непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни использован для статистического анализа.

В исследовании приняли участие женщины в возрасте от 24 до 47 лет, из них: 1-я (основная) группа — женщины с бесплодием (33 человека); 2-я (контрольная) группа — фертильные женщины, не планирующие беременность в ближайшее время (33 человека). Критерии включения в исследование: все женщины одного возрастного диапазона, проживающие на территории РФ. Исследование проводилось на базе медицинского центра «Здоровье семьи и брака» (Белгород), в связи с карантинными мероприятиями опрос проводился онлайн.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Социодемографические характеристики основной группы: женщины замужем — 30 человек, в гражданском браке — 3. У 25 респонденток первичное бесплодие, у 8 — вторичное. У 11 женщин бесплодие неясного генеза, у 7 — мужской фактор. 20 испытуемых на данный момент прекратили лечение, 13 находятся на разных этапах лечения (11 проходят консервативное лечение, 2 находятся в протоколе ЭКО). В подавляющем большинстве случаев (26 человек) пациенткам не предлагали получить психологическую помощь в учреждениях, где они проходят лечение, более половины (21 человек) сообщили, что хотели бы ее получить. Социально-демографические показатели в контрольной группе существенно не отличаются от основной группы.

При изучении влияния бесплодия и процесса лечения на качество жизни, согласно самоотчетам женщин, выявлены следующие тенденции. Женщины достаточно удовлетворены качеством жизни по фактору Mind/body ($60{,}48 \pm 9{,}7$ балла), то есть когнитивные и физические жалобы, вызванные репродуктивными проблемами, выражены умеренно. В то время, как отрицательные эмоции, связанные с бесплодием, существенно влияют на качество жизни ($46{,}72 \pm 14{,}6$ балла). Не отмечалась высокая удовлетворенность по шкале «Отношения» ($54{,}85 \pm 13{,}1$ балла), что, вероятно, свидетельствует о напряженности, возникающей в связи с инфертильностью в супружеских отношениях. Воспринимаемая социальная поддержка, социальные ожидания, чувства социальной изоляции и стыда в результате бесплодия выражены умеренно ($53{,}89 \pm 8{,}4$ балла).

При анализе показателей эмоционального дистресса обнаруживаются достоверные различия в показателях депрессии ($p < 0{,}05$), средние показатели депрессии в основной группе — $13{,}0 \pm 7{,}1$ балла по шкале Бека, что свидетельствует об эмоциональном неблагополучии субклинического уровня. Полученные результаты согласуются с данными ряда отечественных и зарубежных исследователей [1, 13, 17, 18, 20]. Показатели тревоги несколько выше ($12{,}0 \pm 6{,}8$ балла по шкале Бека), чем в контрольной группе ($10{,}0 \pm 4{,}5$), но статистически значимых различий не наблюдается. Таким образом, наблюдается тенденция к повышению тревожно-депрессивной симптоматики на субклинических уровнях в основной группе, что, предположительно, может свидетельствовать о ее ситуативности в связи с проблемой инфертильности.

Анализ различий по структуре и общей напряженности **эмоциональных схем** пациенток с бесплодием выявил, что для женщин в основной группе в большей степени характерна выраженность схем «Чувство вины за собственные эмоции», «Недостаточная осмысленность», «Инвалидация эмоции другими», «Прогнозируемая длительность эмоций», «Склонность к руминациям», «Упрощенное представление об эмоциях» и «Общий уровень выраженности эмоциональных схем» (табл. 1).

Таким образом, женщины, страдающие бесплодием, в большей степени склонны критиковать себя за эмоции, прятать их от других, беспокоиться и грустить по поводу испытываемых эмоций. В то же время выраженная инвалидация на этом фоне способствует ощущению, что другие так же не понимают чувства респондентов и не заботятся о них. Женщины с бесплодием в меньшей степени склонны анализировать, осмыслять собственные переживания, в связи с чем могут чувствовать себя запутавшимися и беспомощными. Пациенткам с бесплодием кажется, что эмоция будет длиться бесконечно и станет невыносимой. Они убеждены в своих негативных чувствах и сосредоточены на них. Им не присущи смешанные чувства, так как они уверены, что по поводу тех или иных вещей должны испытывать что-то одно. Таким образом, для данной категории пациентов характерны общие механизмы формирования и поддержания психо-эмоциональной патологии, описанные Робертом Лихи [3].

Таблица 1 / Table 1

Особенности эмоциональных схем пациенток с бесплодием в сравнении со здоровыми испытуемыми по опроснику эмоциональных схем Р. Лихи

The peculiarities of emotional schemes of patients with infertility and the control group (Leahy Emotional Schema Scale II)

Шкала / Scale	Пациентки с бесплодием / Infertility patients (*M*)	Стандартное отклонение / Standart deviation (SD)	Здоровые испытуемые/ Healthy respondents (*M*)	Стандартное отклонение / Standart deviation (SD)	Уровень значимости / Significance Level
2. Чувство вины за собственные эмоции / Guilt	3*	1,8	2*	1	0,026
3. Недостаточная осмысленность эмоций / Incomprehensibility	3,6**	1,9	2,2**	0,9	0,000
6. Инвалидация эмоций другими / Invalidation	3,4**	1,1	2,6**	0,6	0,001
8. Прогнозируемая длительность эмоций / Duration	3,3**	1	2,3**	0,8	0,000
12. Склонность к руминациям / Rumination	3,5*	1,5	2,5*	0,9	0,002
14. Упрощенное представление об эмоциях / Simplistic View of Emotion	4,5*	1,1	3,6*	1,4	0,012
15. Общий балл	88,7**	17,9	73,4**	12,5	0,000

*$p \leq 0,05$; **$p \leq 0,01$.

Таблица 2 / Table 2

Особенности копинг-стратегий пациентов с бесплодием и контрольной группы по опроснику COPE

The peculiarities of coping strategies of patients with infertility and the control group (Coping strategies questionnaire COPE)

Шкала / Scale	Пациентки с бесплодием / Infertility patients (*M*)	Стандартное отклонение / Standart deviation (SD)	Здоровые испытуемые / Healthy respondents (*M*)	Стандартное отклонение / Standart deviation (SD)	Уровень значимости / Significance level
1. Позитивное переформулирование и личностный рост / Positive reframing and personal development	12*	2,6	14*	1,9	0,006
2. Мысленный уход от проблемы / Mental escape the problem	9,8*	2,5	8,5*	2	0,023
6. Отрицание / Denial	9,2*	2,5	7,4*	2,3	0,005
8. Юмор / Humor	8,2**	2,9	10,5**	2,5	0,001

*$p \leq 0,05$; **$p \leq 0,01$.

Изучение копинг-стратегий позволило обнаружить особенности, данные о которых отражены в табл. 2.

Женщины, страдающие бесплодием, реже используют позитивное переформулирование для решения проблем и юмор, чаще мысленно уходят от проблем и отрицают их. Это значит, что они не склонны переосмысливать данную стрессовую ситуацию в позитивном ключе и шутить над ней. Это, предположительно, может влиять на способность к пози-

тивному прогнозированию, затруднять формирование позитивного видения будущего в свете разрешения проблемы бесплодия. Связанный с позитивным переформулированием личностный рост пациенток также ограничен, что, в свою очередь, может поддерживать негативное видение будущего, не способствующее ослаблению эмоциональных переживаний. Чтобы справиться со стрессом, они чаще используют различные виды активности для отвлечения от неприятных мыслей, связанных с проблемой, например фантазирование, сон; отказываются верить в случившееся или пытаются отрицать его реальность. В целом, можно говорить об ограничении спектра копинг-стратегий у женщин с бесплодием и его однообразии. В свою очередь, именно отсутствие разнообразия используемых копингов существенно ограничивает способность к снижению тревоги.

ВЫВОДЫ

1. Социально-демографические характеристики женщин с бесплодием не имеют значимых различий по сравнению с группой женщин, не имеющих бесплодия. В исследуемых группах все женщины замужем или состоят в гражданском браке. Женщины основной группы проходят лечение и не получали психологической помощи.

2. Уровень эмоционального дистресса у женщин с бесплодием выше за счет достоверно более высоких показателей депрессии (13 баллов). Показатели тревоги несколько выше (12 баллов), чем в контрольной группе (10 баллов), но статистически значимых различий не выявлено.

3. Женщины с бесплодием в меньшей степени, чем фертильные женщины, удовлетворены качеством жизни из-за отношений в семье и отрицательных эмоций, связанных с бесплодием. Согласно самоотчетам женщин с бесплодием, отмечается влияние бесплодия и процесса лечения на качество жизни. В основном меняется психологическая составляющая качества жизни, основными характеристиками которой являются неудовлетворенность и напряженность супружеских отношений, умеренно выраженные чувства социальной изоляции и стыда.

4. Общий уровень выраженности дисфункциональных **эмоциональных схем** пациенток с бесплодием достоверно выше, чем в контрольной группе, для них характерны следующие схемы: «Чувство вины за собственные эмоции», «Недостаточная осмысленность», «Инвалидация эмоции другими», «Прогнозируемая длительность эмоций», «Склонность к руминациям», «Упрощенное представление об эмоциях».

5. Совладающие стратегии женщин, страдающих бесплодием, значимо отличаются от контрольной группы: они реже используют позитивное переформулирование для решения проблем и юмор, чаще мысленно уходят от проблем и отрицают их.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило наличие различных поддерживающих факторов стресса инфертильности, характерных для женщин, страдающих бесплодием: недостаточная удовлетворенность качеством жизни, субъективно ощущаемые эмоциональный дискомфорт, недостаточная социальная поддержка и неудовлетворенность супружескими отношениями. При этом субклинические уровни тревожно-депрессивной симптоматики сопровождаются общей напряженностью эмоциональных схем и ограниченностью поведенческих стратегий в стрессовой ситуации. Представленные выше данные указывают на необходимость разработки программы психологической поддержки по формированию эффективных механизмов совладания со стрессом инфертильности. Мишенями для такой программы могут являться:

- нестабильная эмоциональная сфера с тенденцией к фиксации на негативных эмоциях;
- дисфункциональные эмоциональные схемы;
- социальные и семейные отношения;
- неадаптивные стратегии совладания со стрессом.

Разработка и внедрение такой программы способствует выработке гибких моделей поведения, что не только улучшит качество жизни женщин, страдающих бесплодием, но и будет способствовать сохранению и укреплению их психического состояния и здоровья в целом. В свою очередь, это может повысить эффективность проводимых лечебных процедур, направленных на зачатие.

Кроме того, полученные данные могут быть использованы медицинскими работниками, работающими с данной категорией пациенток, для оценки и понимания их психологического состояния, улучшения взаимодействия в системе «врач – медсестра – пациентка».

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Филиппова Г.Г., Калинская М.В. Переживание бесплодия и копинг-стратегии женщин фертильного возраста // Медицинский анализ Северного Кавказа. – 2012. – № 3. – С. 101–105. [Adamyan LV, Filippova GG, Kalinskaya MV. Perezhivanie besplodiya i koping-strategii zhenshchin fertil'nogo vozrasta. *Medical News North Caucasus.* 2012;3:101-105. (In Russ.)]
2. Гончаров Г.В. Психофизиологическая коррекция стресса бесплодия у женщин в программе экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дис. канд. мед. наук. Волгоград, 2011. [Goncharov GV.

Psikhofiziologicheskaya korrekcziya stressa besplodiya u zhenshhin v programme e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. [Dissertation abstract]. Volgograd; 2011. (In Russ.)] Режим доступа: https://www.dissercat.com/content/psikhofiziologicheskaya-korrektsiya-stressa-besplodiya-u-zhenshchin-v-programme-ekstrakorpor Дата обращения: 23.08.2021.

3. Лихи Р. Терапия эмоциональных схем. – СПб.: Питер, 2019. [Likhi R. Terapiya emotsional'nykh skhem. Saint Petersburg: Piter; 2019. (In Russ.)]
4. Рассказова Е.И., Гордеева Т.О., Осин Е.Н. Копинг-стратегии в структуре деятельности саморегуляции: психометрические характеристики и возможности применения методики COPE // Психология. Журнал высшей школы экономики. – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 82–118. [Rasskazova EI, Gordeeva TO, Osin EN. Coping strategies in the structure of self-regulation activity: psychometric characteristics and possibilities of using the COPE technique. *Psychology. Journal of the Higher School Economics*. 2013;10(1):82-118. (In Russ.)]
5. Сирота Н.А., Московченко Д.В., Ялтонский В.М., и др. Психодиагностика эмоциональных схем: результаты апробации русскоязычной краткой версии шкалы эмоциональных схем Р. Лихи // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2016. – № 1. – С. 76–83. [Sirota NA, Moskovchenko DV, Yaltonskiy VM, et al. Psychodiagnostics of emotional schemas: the results of approbation of the Russian-language short version of the scale of emotional schemas by R. Leahy. *VM. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2016;1:76-83. (In Russ.)]
6. Филиппова Г.Г. Развитие исследований по репродуктивной психологии на кафедре общей психологии и истории психологии Московского гуманитарного университета // Научные труды Московского гуманитарного университета. – 2018. – № 1. – С. 6. [Filippova GG. Development of research on reproductive psychology at the Department of General Psychology and the History of Psychology of the Moscow Humanitarian University. *Nauchnye trudy Moskovskogo gumanitarnogo universiteta*. 2018;(1):6. (In Russ.)] DOI: 10.17805/trudy.2018.1.6
7. Abbey A. Adjusting to infertility. In: Harvey J.D., Miller E.D., Eds. Loss and trauma: General and close relationship perspectives. Ann Arbor, MI: Edwards Brothers, 2000.
8. Abbey A, Halman, LJ, Andrews FM. Psychosocial, treatment, and demographic predictors of the stress associated with infertility. *Fertil Steril*. 1992;57(1):122-128. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)54787-6
9. Boivin J. Evidence-based approaches to infertility counseling. In: Covington SN. Burns LH, Eds. Infertility counseling: A comprehensive handbook for clinicians. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2006.
10. Boivin J, Takefman J, Braverman A. The Fertility Quality of Life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Fertil Steril*. 2011;96(2): 409-415. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.046
11. Fertility Quality of Life tool. (FertiQoL). Available from: http://sites.cardiff.ac.uk/fertiqol/download/
12. Daniluk JC. Reconstructing their lives: A longitudinal, qualitative analysis of the transition to biological childlessness for infertile couples. *Journal of Counseling and Development*. 2001;79(4):439-449. DOI: 10.1002/j.1556-6676.2001.tb01991.x
13. Daniluk, JC, Tench E. Long-term adjustment of infertile couples following unsuccessful medical intervention. *Journal of Counseling and Development*. 2007;85:(1) 89-100. DOI: 10.1002/j.1556-6678.2007.tb00448.x
14. Domar A. Conquering infertility: Dr. Alice Domar's guide to enhancing fertility and coping with infertility. New York: Viking Penguin; 2002.
15. Domar AD, Clapp D, Slawsby EA, et al. Impact of group psychological interventions on pregnancy rates in infertile women. *Fertility and Sterility*. 2000;73(4): 805-812. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00493-8
16. Domar AD, Clapp D, Slawsby E, et al. The impact of group psychological interventions on distress in infertile women. *Health Psychology*. 2000;19(6):568-575. DOI: 10.1037//0278-6133.19.6.568
17. Domar AD, Seibel MM, Benson H. The mind/body program for infertility: A new behavioral treatment approach for women with infertility. *Fertility and Sterility*. 1990; 53(2):246-249. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)53275-0.
18. Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: A review. *Soc Sci Med*. 1999;48(5): 575-589. DOI: 10.1016/s0277-9536(98)00386-4
19. Greil AL. Not yet pregnant: Infertile couples in contemporary America. New Brunswick, NJ: Rutgers University Press; 1991. P. 243.
20. Greil AL, Schmidt L, Peterson B. Understanding and treating the psychosocial consequences of infertility. In: Wenzel A, Ed. The Oxford Handbook of Perinatal Psychology. Oxford UK: Oxford University Press; 2014. DOI: 10.1093/oxfordhb/9780199778072.013.007
21. Henning K, Strauss B. Psychological and psychosomatic aspects of involuntary childlessness: State of research at the end of the 1990's. In: Strauss B, ed. Ashland OH: Hogrefe & Huber Publishers; 2002. P. 3-18.
22. Mahlstedt P, MacDuff S, Bernstein J. Emotional factors and the in vitro Fertilization and embryo transfer process. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1987;4(4): 232-236. DOI: 10.1007/BF01533762
23. Matthews R, Martin-Matthews A. Infertility and involuntary childlessness: The transition to nonparenthood. *Journal of Marriage and the Family*. 1986;48:641-649. DOI: 10.2307/352050

24. McCarthy MP. Women's lived experience of infertility after unsuccessful medical intervention. *J Midwifery Womens Health*. 2008;53:319-324. DOI: 10.1016/j.jmwh.2007.11.004
25. Olshansky EF. Identity of self as infertile: An example of theory-generating research. *ANS Adv Nurs Sci*. 1987;9(2): 54-63. DOI: 10.1097/00012272-198701000-00009
26. Pook M, Krause W. Stress reduction in male infertility patients: A randomized, controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2005;83(1):68-73. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.053
27. Pook M, Tuschen-Caffier B, Krause W. Is infertility a risk factor for impaired male fertility? *Hum Reprod*. 2004;19(4):954-959. DOI: 10.1093/humrep/deh167
28. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1): 41-47. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney
29. Terry DJ, Hynes GJ. Adjustment to a low-control situation: reexamining the role of coping responses. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1998;74(4): 1078-1092.
30. Van Balen F. The psychologization of infertility. In: Inhorn MC, van Balen F, eds. Infertility Around the Globe. Berkeley: University of California press; 2002.
31. Verhaak CM, Smeenk JM J, van Minnen A. A longitudinal, prospective study on emotional adjustment before, during and after consecutive fertility treatment cycles. *Human Reproduction*. 2005;20(8):2253-2260. DOI: 10.1093/humrep/dei015
32. Williams ME. Toward greater understanding of the psychological effects of infertility on women. *Psychotherapy in Private Practice*. 1997;16:7-26. DOI: 10.1300/J294v16n03_02
33. Wischmann TH. Psychogenic Infertility: Myths and facts. *J Assist Reprod Genet*. 2003;20(12):485-494. DOI: 10.1023/b: jarg.0000013648.74404.9d

◆ Информация об авторах

Ирина Викторовна Карголь — ассистент кафедры общей и клинической психологии. Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»), Белгород, Россия. E-mail: irina-kargol@mail.ru

Марина Веанировна Земляных — канд. мед. наук, доцент кафедры психосоматики и психотерапии. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mvz6@mail.ru

◆ Information about the authors

Irina V. Kargol — Assistant, Department of General and Clinical Psychology. Belgorod National Research University, Belgorod, Russia. E-mail: irina-kargol@mail.ru

Marina Veanirovna Zemlianykh — MD, PhD, Associate Professor, Department of Psychosomatic and Psychotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mvz6@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

- ✓ знание инструментов бережливого производства, особенно для организаторов здравоохранения,
- ✓ возможность использования бережливых технологий в медицинской практике,
- ✓ повышение квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.





Категория обучающихся:

руководители медицинских организаций, врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий» Педиатрического университета.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12393-100

АЛЬБЕРТ ВАЗГЕНОВИЧ ПАПАЯН — ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ, ПЕДИАТР, ПЕДАГОГ (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

© Д.О. Иванов, Н.Д. Савенкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Иванов Д.О., Савенкова Н.Д. Альберт Вазгенович Папаян — выдающийся ученый, педиатр, педагог (к 85-летию со дня рождения) // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 93–100. https://doi.org/10.17816/PED12393-100

Поступила: 15.04.2021 Одобрена: 11.05.2021 Принята к печати: 23.06.2021

В статье представлена врачебная, научная, педагогическая деятельность заслуженного деятеля науки Российской Федерации Альберта Вазгеновича Папаяна (1936–2002), заведующего кафедрой факультетской педиатрии (1974–2002), декана иностранных студентов (1969–1985), проректора по международным связям (1999–2002) Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ), далее Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (СПбГПМА). Заведующий кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ, СПбГПМА профессор А.В. Папаян вошел в историю как выдающийся ученый, сформировавший в стенах ЛПМИ, СПбГПМА крупнейшую педиатрическую нефрологическую школу, как основоположник изучения системы гемостаза при заболеваниях почек у детей, как педагог, воспитавший несколько поколений педиатров и нефрологов, как врач, вернувший здоровье тысячам больных детей. Профессор А.В. Папаян — автор свыше 400 научных работ, из них 14 монографий и глав в 14 руководствах. Под руководством профессора А.В. Папаяна выполнены и защищены 62 диссертации кандидата медицинских наук, при научном консультировании — 1 диссертация доктора медицинских наук. Заслуженный деятель науки Российской Федерации Альберт Вазгенович Папаян — гордость отечественной педиатрической науки, образования и здравоохранения.

Ключевые слова: выдающийся деятель; отечественная педиатрия; Альберт Вазгенович Папаян.

ALBERT VAZGENOVICH PAPAYAN – OUTSTANDING SCIENTIST, PEDIATRICIAN, TEACHER (TOWARDS 85th ANNIVERSARY)

© D.O. Ivanov, N.D. Savenkova

St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Savenkova ND. Albert Vazgenovich Papayan – outstanding scientist, pediatrician, teacher (towards 85th anniversary). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(3):93-100. https://doi.org/10.17816/PED12393-100

Received: 15.04.2021 Revised: 11.05.2021 Accepted: 23.06.2021

The article presents the medical, scientific, and pedagogical activities of the Honored Scientist of the Russian Federation Albert Vazgenovich Papayan (1936–2002), Head of the Department of Faculty Pediatrics (1974–2002), Dean of Foreign Students (1969–1985), Vice-Rector for International Relations (1999–2002) of the Leningrad Pediatric Medical Institute, then the St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. Professor A.V. Papayan is an outstanding scientist who formed the largest pediatric nephrology school within the walls of the SPbSMA, as the founder of the study of the hemostasis system in kidney diseases in children, as a teacher who brought up several generations of pediatricians and nephrologists, as a doctor who restored the health of thousands of sick children. Professor A.V. Papayan is the author of over 400 scientific papers, including 14 monographs and chapters in 14 manuals. Under the guidance of Professor A.V. Papayan completed and defended 62 dissertations of the Candidate of Medical Sciences, with scientific advice – 1 dissertation of the Doctor of Medical Sciences. Honored Scientist of the Russian Federation Albert Vazgenovich Papayan is the pride of the national pediatric science, education and health care. The editorial presents medical, scientific, pedagogical activity academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation.

Keywords: outstanding figures; national pediatrics; Albert Vazgenovich Papayan.

4 февраля 2021 г. исполнилось 85 лет со дня рождения Альберта Вазгеновича Папаяна (1936–2002) (рис. 1), выдающегося ученого, педиатра, педагога, заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН, заведующего кафедрой факультетской педиатрии (1974–2002), декана иностранных студентов (1969–1985), декана факультета повышения квалификации преподавателей (1986–1992), проректора по международным связям (1999–2002) Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ), далее Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (СПбГПМА), президента межрегиональной общественной организации (МОО) «Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России» (1996–2002) [2–11].

Альберт Вазгенович после окончания ЛПМИ работал педиатром в детской больнице г. Сыктывкара Коми АССР (1960–1963), затем обучался в аспирантуре на кафедре госпитальной педиатрии ЛПМИ (1963–1966), возглавляемой профессором Александром Федоровичем Туром. А.В. Папаян успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови» (1966), научные руководители — профессор А.Ф. Тур, канд. мед. наук М.А. Котовщикова. За этот труд Президиум АМН СССР присудил ему премию имени академика АМН СССР Михаила Степановича Маслова.

В 1967 г. А.В. Папаян был избран на должность ассистента кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ, возглавляемой профессором Александрой Антоновной Валентинович, а в 1969 г. на должность доцента.

В молодом ассистенте канд. мед. наук А.В. Папаяне заведующая кафедрой профессор Александра Антоновна увидела большого ученого, оценив фундаментальность его научного исследования свертывающей и антисвертывающей системы крови при заболеваниях почек у детей и поддержав его в соискании ученой степени доктора медицинских наук (рис. 2) [12]. Фундаментальное исследование определило приоритет нового научного направления в изучении гемостаза при заболеваниях почек у детей. В отечественной педиатрии профессор А.В. Папаян является основоположником научного направления по исследованию нарушений гемостаза при заболеваниях почек у детей [11, 13].

С 1974 г. кафедру факультетской педиатрии возглавил д-р мед. наук А.В. Папаян — верный ученик и продолжатель научной школы академика АМН СССР А.Ф. Тура. Под руководством А.В. Папаяна кафедра, бережно сохраняя традиции научной, педагогической и клинической школы академика М.С. Маслова, сохранила статус одной из ведущих в стране педиатрических кафедр обучения студентов и повышения квалификации преподавателей.

Свои знания и большой профессиональный опыт профессор А.В. Папаян щедро передавал студентам, ординаторам, аспирантам. Сила живого слова и дела педагога А.В. Папаяна вела за собой учеников и последователей. Лекции профессора А.В. Папаяна для студентов, врачей и преподавателей отличались научной новизной, содержательностью, ораторским мастерством, блестяще раскрывали проблемы теории и практики педиатрии.

Профессор А.В. Папаян возглавлял работу деканата иностранных студентов (1969–1985) (рис. 3), факультета повышения квалификации преподавателей (1986–1992), проректората по международным связям (1999–2002) ЛПМИ/СПбГПМА. Работа с иностранными учащимися доцентом А.В. Папаяном была поставлена на высокий организационный и методический уровень. Введены в программу обучения и научно-исследовательскую работу иностранных студентов изучение тропических болезней с ежегодными итоговыми студенческими научными конференциями. По инициативе Альберта Вазгеновича был открыт интернациональный студенческий клуб, плодотворно работающий в настоящее время как клуб «Гиппократ» [11]. Ассистент кафедры факультетской педиатрии Г.Т. Щирица в своих воспоминаниях сказала: «Надо отметить его результативную деятельность в течение 17 лет как декана иностранных студентов, которые с любовью называли его Папа Ян» [11]. Выпускница ЛПМИ 1979 г. Чан Тхи Хоа из Вьетнама написала: «Уважаемый Альберт Вазгенович! Я все время вспоминаю о Вас, мною уважаемом, прекрасном декане, о моих незабываемых преподавателях, о нашем любимом институте, особенно о городе Ленинграде, который стал уже родным для меня. Я все время мечтаю и страстно хочу вернуться в Ленинград, чтобы дальше учиться в институте». А.В. Папаян находил время отвечать на письма иностранных выпускников, которые приходили после 1985 г., даже когда он уже не был деканом ЛПМИ [11].

За успехи, достигнутые в организации работы с иностранными учащимися, А.В. Папаян награжден почетными грамотами Министерства высшего и среднего специального образования СССР, Министерства здравоохранения СССР, «Орденом Дружбы народов» (1983). Декан иностранных студентов профессор А.В. Папаян награжден медалью Монгольской Народной Республики «Передовая интеллигенция» (1985) [11].

Профессор А.В. Папаян проводил большую консультативную работу в клиниках ЛПМИ/СПбГПМА, отделениях детских городских больниц № 1, 2, 5, детском многопрофильном санатории «Солнечное». Клинические обходы профессора А.В. Папаяна учили молодых врачей, вступающих в профессиональную жизнь, педиатрии, врачебному долгу и мастерству, милосердию. Альберт Вазгенович говорил: «В человеке я ценю душу его и умение сопереживать другому человеку. Остальные все качества, вы знаете, приходят и уходят. Но душа человеческая, мироощущение ее — это емкое понятие, особенно сострадание. Сострадание к больному — это, наверное, самый главный критерий, по которому можно оценивать деятельность врача».

Слава о знаменитом педиатре-нефрологе Альберте Вазгеновиче Папаяне шла по всей стране, на «его имя» приезжали пациенты в клинику нефрологии (рис. 4).

С 1974 по 2002 г. профессор А.В. Папаян был главным внештатным детским нефрологом Ленинграда/Санкт-Петербурга [9, 10]. Главным внештатным детским нефрологом Ленинграда профессором А.В. Папаяном были проведены разработка положений и организационной схемы детской нефрологической службы, предусматривающей этапность и преемственность всех звеньев: поликлиника, специализированный стационар, санаторий, отделение гемодиализа; открытие специализированной детской нефрологической клиники в ЛПМИ (1974–1976) и дневного однодневного нефрологического стационара (1987), одного из первых в стране; определение функциональных обязанностей педиатров-нефрологов всех звеньев нефрологической службы, введение единой отчетности по статистической классификации болезней травм и причин смерти Всемирной организации здравоохранения (1980) для нефрологов поликлиник, стационаров и санаториев; определение часовой нагрузки нефрологов; организация научно-методического совета по нефрологии при главном управлении здравоохранения Ленинграда; разработка программы и технологии аккредитации всех звеньев детской нефрологической службы (1995–1996).



Рис. 1. Альберт Вазгенович Папаян (04.02.1936–10.08.2002)
Fig. 1. Albert Vasgenovich Papaian (04.02.1936–10.08.2002)



Рис. 2. А.В. Папаян — доцент, в центре — заведующая кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ, д-р мед. наук, профессор А.А. Валентинович, слева — профессор кафедры госпитальной педиатрии В.И. Калиничева (1973)
Fig. 2. A.V. Papayan — Assistent Professor, in the Center — Head of the Department of Faculty Pediatrics, Doctor of Medical Sciences, Professor A.A. Valentinovich, on the left — Professor of the Department of Hospital Pediatrics V.I. Kalinicheva (1973)



Рис. 3. Выступление А.В. Папаяна на заседании ректората, посвященного обучению иностранных студентов. В центе — ректор ЛПМИ, профессор Г.А. Кайсарьянц (1973)
Fig. 3. A.V. Papayan speech at the meeting of the Rector's Office dedicated to the training of foreign students. In the center, the rector of the LPMI, professor G.A. Kaisaryants (1973)



Рис. 4. А.В. Папаян — врач, вернувший здоровье тысячам больных детей

Fig. 4. A.V. Papayan is a doctor who has restored health to thousands of sick children

В 1974 г. осуществлено преобразование 1-й факультетской педиатрической клиники в специализированную нефрологическую. Под руководством профессора А.В. Папаяна кафедра факультетской педиатрии и специализированная нефрологическая клиника стали лечебно-консультативным и научно-координационным, учебным центром по вопросам детской нефрологии [2–11]. Профессор А.В. Папаян (1974–2002 гг.) в стенах ЛПМИ/СПбГПМА создал крупнейшую в стране образовательную школу по педиатрической нефрологии (первичная специализация / профессиональная переподготовка педиатров, курсы усовершенствования, клиническая ординатура) [2–11]. Современная научная педиатрическая нефрологическая школа заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика РАЕН А.В. Папаяна признана в России и за рубежом, дальнейшее развитие получила под руководством продолжателя школы, профессора Н.Д. Савенковой [9–13].

В должности заведующего кафедрой профессор А.В. Папаян (1974–2002) разрабатывал несколько научных направлений, ведущихся одновременно. Под его руководством научные исследования кафедры факультетской педиатрии по актуальным проблемам гематологии проводились в плодотворном сотрудничестве с лабораторией свертывания крови «Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии», возглавляемой профессором З.Д. Федоровой, профессором Л.П. Папаян. В отечественной педиатрии Альберт Вазгенович был основоположником научного направления по исследованию нарушений гемостаза при заболеваниях почек у детей. Приоритетны и существенно значимы результаты исследования роли сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза у здоровых и больных детей с гемолитико-уремическим синдромом, гломерулонефритом, которые позволили по-новому решить проблему патогенеза, обосновать тактику антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Научная школа по изучению патологии гемостаза при заболевании почек, сформированная в стенах ЛПМИ/СПбГПМА и Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови, ныне Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, является ведущей в России.

Нельзя не отметить исследования по этиологии и патогенезу токсикозов у детей раннего возраста, которые преемственно продолжали направление научной школы академика М.С. Маслова. Заведующим кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ, профессором А.В. Папаяном и канд. мед. наук, доцентом курса педиатрической анестезиологии и реанимации кафедры детской хирургии Э.К. Цыбулькиным была опубликована монография «Острые токсикозы в раннем детском возрасте» (1979), в которой изложены эволюция представлений, этиология и патогенез, морфология, клинические проявления и степени токсикоза, принципы патогенетической и неотложной терапии острых токсикозов у детей раннего возраста. Книга была переведена на болгарский язык (1981) и переиздана (1984) [2–11].

С момента учреждения ЛПМИ и кафедры факультетской педиатрии профессором М.С. Масловым и сотрудниками опубликованы сборники «Нефропатии детского возраста» (1935), «Нефропатии детского возраста в свете новых исследований» (1935), главы из «Краткого учебника детских болезней» (1933), руководства по педиатрии «Особенности патологии мочеполовой сферы» (1938), «Болезни почек у детей» (1963) [2–11].

На кафедре факультетской педиатрии с 1940 по 2016 г. сотрудниками были выполнены и защищены диссертации по нефрологии на соискание ученой степени доктора медицинских наук: доцентом И.О. Фридманом «Об особенностях жиро-углеводного обмена при нефропатиях» (1940) и доцентом А.А. Валентинович «Клиника нефритов у детей» (1965) при научном консультировании академика М.С. Маслова; доцентом А.В. Папаяном «Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей» (1974) при научном консультировании академика А.Ф. Тура, профессоров А.В. Цинзерлинга и З.Д. Федоровой; доцентом Н.Д. Савенковой «Нефротический синдром в детском возрасте: этиологические, клинико-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации» (1996) при научном консультировании

профессора А.В. Папаяна; доцентом А.А. Кузнецовой «Сочетание онтогенетического и клинического методов эволюционной физиологии в анализе механизма регуляции функции почек» (2006) при научном консультировании академика Ю.В. Наточина; доцента Ж.Г. Левиашвили «Тубулопатии с ведущим синдромом рахита, почечного канальцевого ацидоза и алкалоза, редкие синдромы у детей» (2016) при научном консультировании профессора Н.Д. Савенковой [2–11].

Приоритетным направлением научной школы А.В. Папаяна было исследование по актуальным проблемам острой и хронической почечной недостаточности у детей. Успехи в изучении гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей в стране связаны с новаторскими работами А.В. Папаяна (1969–1995), в которых доказаны роль внутрисосудистого свертывания в патогенезе, возрастные особенности этиологической структуры, гетерогенность типичных и атипичных вариантов, разработана классификация, научно обоснованы диагностика нарушений системы гемостаза и стратегия антикоагулянтной терапии [2–11].

Плодотворное многолетнее научное сотрудничество кафедры факультетской педиатрии, возглавляемой выдающимся педиатром, академиком РАЕН А.В. Папаяном, и лаборатории физиологии почки и водно-солевого обмена «Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, возглавляемой выдающимся физиологом, академиком РАН Ю.В. Наточиным, обогатило отечественную науку и практику выпуском монографий, научных работ, диссертаций и определило приоритет петербургской школы. В пяти диссертационных работах впервые исследованы возрастные особенности экскреции натрия, калия, кальция, магния, регуляции кислотно-осно́вного состояния под влиянием диуретиков различного механизма действия у здоровых и детей с патологией почек в возрасте от 1 до 14 лет [3–11].

Одно из направлений научной школы профессора А.В. Папаяна — это изучение иммуногенетических аспектов заболеваний почек у детей. В 6 диссертациях под руководством известных ученых профессоров А.В. Папаяна и Л.Д. Серовой (1979–1995) представлены иммуногенетические исследования распределения антигенов локусов A, B, C, D системы HLA при гломерулонефрите, нефротическом синдроме, пиелонефрите и бронхиальной астме у детей [3–12]. Приоритетным научным направлением считают многоплановое изучение иммунопатогенеза, клиники и лечения первичного и вторичного нефротического синдрома, гломерулонефрита, васкулита Шенлейна–Геноха у детей. Проблемам врожденных и наследственных болезней почек, обструктивной нефропатии, ночному энурезу, пиелонефриту у детей были посвящены исследования, выполненные под руководством профессора А.В. Папаяна.

А.В. Папаяном в 7 диссертационных исследованиях получены новые решения актуальных вопросов болезней органов дыхания у детей, продолжающих направление школы академика М.С. Маслова и его ученицы профессора М.Г. Чухловиной.

Под руководством профессора А.В. Папаяна подготовлены и защищены 62 диссертации кандидата медицинских наук и при научном консультировании — 1 диссертация доктора медицинских наук (из них 11 выполнены иностранными аспирантами). Он автор более 400 научных работ, из них 14 монографий и глав в 14 руководствах. На его трудах воспитывалось несколько поколений студентов и врачей-педиатров в ЛПМИ/СПбГПМА.

Светлый образ ученого, педагога и клинициста, замечательного человека Альберта Вазгеновича Папаяна воссоздают воспоминания коллег и учеников. Выдающийся ученый, академик РАН Ю.В. Наточин отметил: «Альберт Вазгенович способствовал сохранению и развитию лучших традиций клинических и научных школ педиатрического института. Он оставил нам труды по педиатрии, нефрологии, гематологии. Судьба подарила ему дар клинициста в сочетании с истинным интересом, искренним уважением и благоговением перед высокой миссией науки, необходимостью осуществления во благо пациентов и студентов тесной связи фундаментальной науки и клинической практики. Особую радость Альберту Вазгеновичу доставляли успехи клинико-физиологических исследований, которые завершались не только проникновением в механизмы заболевания, но и появлением нового и эффективного способа лечения» [5, 11].

Ректор СПбГПМА профессор В.В. Левановичписал: «Милосердие, медицина, культура — эти слова являются, в определенном смысле, синонимами. Но, как легко они совместились в одном человеке — Альберте Вазгеновиче Папаяне. Мой друг и учитель Альберт Вазгенович Папаян обладал божественным даром врачевания, культурой научных исследований и внутренним магнетизмом, привлекавших к нему соратников, учеников и друзей. В Альберте Вазгеновиче горел неугасимый огонь памяти о своих учителях, он по-отечески заботился о своих учениках, бескорыстно оказывая помощь и поддержку» [2–11].

Продолжатель школы профессора И.Н. Усова, научного единомышленника профессора А.В. Папаяна, академик Национальной академии наук

и заслуженный деятель науки Республики Беларусь А.В. Сукало в своем выступлении на конференции, посвященной памяти А.В. Папаяна, отметил: «Труды выдающегося Российского педиатра, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна широко известны и являются настольными книгами Белорусских педиатров. Имя Альберта Вазгеновича Папаяна золотыми буквами вписано в историю детской нефрологии» [11].

Заслуженный деятель науки РФ, президент МОО «Творческое объединение детских нефрологов» профессор М.С. Игнатова в искренних словах памяти к 75-летию со дня рождения А.В. Папаяна сказала: «Специально следует обратить внимание на научную школу нефрологов, которую создал профессор А.В. Папаян (Санкт-Петербург), связавший детскую гематологию и нефрологию. Альберт Вазгенович много сделал для развития и становления детской нефрологии в России» [11].

Профессор Г.М. Летифов — заведующий кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС Ростовского ГМУ подчеркнул: «Судьба подарила мне исключительную возможность соприкоснуться с источником знаний, проходя обучение на базе детской нефрологической школы Санкт-Петербурга, созданной многолетними стараниями врача, ученого и педагога Альберта Вазгеновича Папаяна. Имея большой жизненный опыт, глубокие научные знания в различных областях медицины Альберт Вазгенович предвидел пути и основные направления развития детской нефрологии. Отрадно, что созданная им школа детских нефрологов сегодня под руководством профессора Н.Д. Савенковой продолжает славные традиции школы, претворяя в жизнь научные изыскания, формирует новые приоритетные направления. Появление Альберта Вазгеновича на конгрессах, симпозиумах всегда вносило особую атмосферу света, дружелюбия и взаимоуважения, для детского нефрологического сообщества он был непререкаемым авторитетом и источником знаний. Неиссякаемый талант ученого, учителя, врача, жизнеутверждающая позиция по многим сложным вопросам и при этом доступность общения — вот далеко не полные проявления характера этого удивительного человека, запомнившиеся мне на долгие годы» [11].

Мне, Н.Д. Савенковой, выпала честь быть среди учеников и последователей выдающегося ученого, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Альберта Вазгеновича Папаяна. Педиатрическая школа профессора А.В. Папаяна не просто профессиональна, но и школа жизни. Много молодых сердец, вступающих в профессиональную жизнь врача и ученого, обогрел его педагогический талант. Мы благодарны Альберту Вазгеновичу за щедро переданные нам знания и опыт, доброту и внимание, неоценимую помощь в работе, отеческое отношение. Светлая память о прекрасном человеке, дорогом учителе Альберте Вазгеновиче Папаяне, на плечах которого мы — ученики возвысились, навсегда останется в наших сердцах [11].

Альберт Вазгенович Папаян в течение многих лет осуществлял большую научно-общественную работу как член Всероссийской проблемной комиссии по нефрологии, член проблемной комиссии «Болезни почек у детей» научного совета РАМН, президент «Ассоциации педиатров-нефрологов Северо-Запада России» (1996–2002), член редколлегии Большой Медицинской Энциклопедии, журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Нефрология», член президиума «Союза педиатров России», главный внештатный детский нефролог Ленинграда/Санкт-Петербурга, член специализированного Ученого Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций в СПбГПМА.

Профессор А.В. Папаян являлся членом международных ассоциаций: The European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), The International Pediatric Nephrology Association (IPNA), The International Society for Nephrology (ISN), президентом МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России» (1996–2002). Учениками и последователями, представителями 8 регионов страны, учреждена (2003) и плодотворно работает МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов имени проф. А.В. Папаяна».

Альберт Вазгенович Папаян был активным участником и организатором российских и международных конгрессов, научных конференций, на которых достойно представлял отечественную педиатрию и нефрологию.

Заслуги профессора А.В. Папаяна в деле развития отечественной педиатрии, подготовки научных и практических кадров были высоко оценены. Он награжден «Орденом Дружбы народов» (1983), удостоен званий «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (1997), члена-корреспондента (1996) и академика РАЕН (1998), награжден серебряной медалью РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения» (2001) [1, 2, 4, 7, 11]. 10 марта 2016 г. на конференции педиатров-нефрологов России, посвященной Всемирному дню почки, профессор Альберт Вазгенович Папаян был посмертно награжден «Хрустальной почкой» в номинации «Пионер нефрологии» за высокий профессионализм и выдающийся вклад в организацию и развитие отечественной детской нефрологии [11].

В истории университета 4 февраля 2020 г. прошло знаменательное событие: открытие ме-

мориальной доски заслуженному деятелю науки Российской Федерации, заведующему кафедрой факультетской педиатрии Альберту Вазгеновичу Папаяну, для которого педиатрия была не просто профессией, а делом всей жизни (рис. 5). Портрет Альберта Вазгеновича размещен в аудитории № 3 рядом с портретами видных и почитаемых ученых и клиницистов, внесших большой вклад в развитие ЛПМИ/СПбГПМА.

Имя А.В. Папаяна осталось увековеченным в его научных трудах и в высокоавторитетных библиографических изданиях о нем. О выдающемся ученом, педагоге, педиатре профессоре А.В. Папаяне написана книга Н.Д. Савенковой [11]. Изданный К.А. Вартаняном и А.Л. Меружаняном библиографический справочник «Видные врачи и биологи армянского происхождения в Санкт-Петербурге» [1] представляет читателям выдающихся ученых, блистательных педагогов, создавших в России авторитетные научно-педагогические школы и центры практического здравоохранения, чьи имена золотыми буквами вписаны в историю России и Армении. На страницах 184–185 этой книги написано: «Папаян Альберт Вазгенович — выдающийся педиатр, ученый с мировым именем. Один из столпов российской педиатрической науки. Создатель одной из ведущих научный педиатрических нефрологических школ России. Заслуженный деятель науки РФ А.В. Папаян внес весомый вклад в науку, в высшее медицинское образование России и Армении» [1].

А.В. Папаян — армянин, родившийся в Грузии, получивший высшее медицинское образование по специальности педиатрия в Ленинграде, верой и правдой служивший высшему медицинскому образованию, науке и здравоохранению в ЛПМИ/СПбГПМА, Российской Федерации.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ/СПбГПМА Альберт Вазгенович Папаян вошел в историю как выдающийся ученый, создатель современной научной педиатрической нефрологической школы, как педагог, воспитавший несколько поколений педиатров и научных кадров, как врач, вернувший здоровье тысячам больных детей. Выдающийся ученый, педиатр, педагог, общественный деятель Альберт Вазгенович Папаян является гордостью российской науки, образования, здравоохранения.

Традиции научной, образовательной и клинической педиатрической школ заслуженного деятеля науки РФ, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна бережно сохраняются и продолжаются его учениками и последователями, сотрудниками кафедры факультетской педиатрии СПбГПМУ.



Рис. 5. Открытие мемориальной доски Альберту Вазгеновичу Папаяну — д-ру мед. наук, профессору, заведующему кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ/СПбГПМА

Fig. 5. Opening of the memorial plaque to Albert Vazgenovich Papayan – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics of the LPMI/SPbGPMA

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартанян К.Г., Меружанян А.Л. Видные врачи и биологи армянского происхождения в Санкт-Петербурге: библиографический справочник. – СПб.: Роза ветров, 2014. – 254 с. [Vartanyan KG, Meruzhanyan AL. Vidnye vrachi i biologi armyanskogo proiskhozhdeniya v Sankt-Peterburge: bibliograficheskij spravochnik. Saint Peterburg: Roza vetrov; 2014. 254 p.
2. Иванов Д.О., Микиртичан Г.Л., Александрович Ю.А., и др. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет: страницы истории. Под ред. Иванова Д.О. – СПб.: СПбГПМУ, 2020. – 608 с. [Ivanov DO, Mikirtichan GL, Aleksandrovich YuA, et al. Sankt Peterburgskii gosudarstvennyi pediatricheskii meditsinskii universitet stranitsy istorii. Ivanov DO, ed. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2020. 608 p. (In Russ.)]
3. Леванович В.В., Савенкова Н.Д. К 70-летию со дня рождения А.В. Папяна (1936–2002) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 3. – С. 62–64. [Levanovich VV, Savenkova ND. K 70-letiiu so dnia rozhdeniia A.V. Papaiana. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2006;51(3): 62–64. (In Russ.)]
4. Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Выдающийся педиатр Альберт Вазгенович Папаян (посвящается 80-летию со дня рождения) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 1. –

С. 121–125. [Levanovich VV. Savenkova ND. Outstanding pediatrician Albert Vazgenovich Papayan (on the occasion of the 80th anniversary of his birth). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(1): 121-125. (In Russ.)]

5. Обращение ректора В.В. Левановича и акад. Ю.В. Наточина к участникам конференции // Материалы конференции педиатров-нефрологов, урологов Северо-Западного Федерального округа, посвященной 70-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН, заведующего кафедрой факультетской педиатрии СПбГПМА Альберта Вазгеновича Папаяна. 3 февраля 2006. Санкт-Петербург. С. 5–6. [Obrashchenie rektora V.V. Levanovicha i akad. Yu.V. Natochina k uchastnikam konferentsii. Conference proceedings: Materialy konferentsii pediatrov-nefrologov, urologov Severo-Zapadnogo Federal'nogo okruga, posvyashchennoi 70-letiyu so dnya rozhdeniya zasluzhennogo deyatelya nauki RF, akademika RAEN, zaveduyushchego kafedroi fakul'tetskoi pediatrii SPbGPMA Al'berta Vazgenovicha Papayana. Feb. 3 2006. Saint Petersburg. P. 5-6. (In Russ.)]
6. Папаян К.А., Савенкова Н.Д. Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна посвящается (к 80-летию со дня рождения) // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 180–183. [Papayan KA, Savenkova ND. Pamyati Al'berta Vazgenovicha Papayana posvyashchaetsya (k 80-letiyu so dnya rozhdeniya). *Pediatrician*. 2016;7(2): 180-183. (In Russ.)]
7. Папаян К.А., Савенкова Н.Д. Выдающийся педиатр-нефролог, заслуженный деятель науки Российской Федерации Альберт Вазгенович Папаян (к 80-летию со дня рождения) // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 108–113. [Papayan KA, Savenkova ND. Outstanding figures pediatr-nephrolog, honored scientist of the Russian Federation Albert Vazgenovich Papayan (dedicated to the 80th anniversary). *Nephrology*. 2016;20(3):108-113. (In Russ.)]
8. Савенкова Н.Д. Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна. Речь на заседании Союза педиатров Санкт-Петербурга. – СПбГПМА, 2002. – 21 с. [Savenkova ND. Pamiati Alberta Vazgenovicha Papaiana. Rech na zasedanii Soiuza pediatrov Sankt-Peterburga. SPbGPMA; 2002. 21 p. (In Russ.)]
9. Савенкова Н.Д. Памяти учителя — заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна // Нефрология. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 111–113. [Savenkova ND. In memory of teacher — honored scientist of Russian Federation, professor Albert Vazgenovich Papayan. *Nephrology*. 2011;15(1)111-113. (In Russ.)]
10. Левановичв В.В., Савенкова Н.Д. Вклад заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна в развитие отечественной педиатрии // Педиатр. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 5–14. [Levanovich VV, Savenkova ND. Vklad zasluzhennogo deiatelia nauki Rossiiskoi Federatsii professora Alberta Vazgenovicha Papaiana v razvitie otechestvennoi pediatrii. *Pediatrican.* 2011;2(1):5-14. (In Russ.)]
11. Савенкова Н.Д. Памяти выдающегося ученого, педиатра, педагога Альберта Вазгеновича Папаяна. – СПб.: СпецЛит, 2016. – 117 с. [Savenkova ND. Pamiati vydaiushchegosia uchenogo pediatra pedagoga Alberta Vazgenovicha Papaiana. Saint Petersburg: SpetsLit; 2016. 117 p. (In Russ.)]
12. Савенкова Н.Д. Профессор Александра Антоновна Валентинович (к 110-летию со дня рождения) // Нефрология. 2020. Т. 24. № 1. С. 105–106. [Savenkova ND. Professor Alexandra Antonovna Valentinovich (on the 110th anniversary of birth). *Nephrology*. 2020;24(1):105-106. (In Russ.)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-105-106
13. Хаймин В.М. О нефрологии с любовью. – Екатеринбург: Лифт, 2017. – 206 с. [Haimin VM. O nefrologii s liuboviu. About nephrology with love. Ekaterinburg: Lift; 2017. 206 p. (In Russ.)]

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, главный неонатолог Минздрава РФ, зав. кафедрой перинатологии с курсом неврологии, акушерства и гинекологии, ректор. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: doivanov@yandex.ru

Надежда Дмитриевна Савенкова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9415-4785. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chef Neonatologist, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Department of Perinatology with Course of Neurology, Obstetrics and Gynecology, Rector of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru

Nadezhda D. Savenkova – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9415-4785. E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы http://gpma.ru/science/pediatr/, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions).

Экспертное заключение должно содержать:

1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь

с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (http://www.icmje.org/recommendations/), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы http://gpma.ru/science/pediatr, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» – «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

• **Авторы**. При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN http://ru.translit.ru/?account=bgn.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Matherials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0{,}05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

• **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. **Список литературы.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

• В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

• В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

• Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или "... , et al."). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

– англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, http://www.amamanualofstyle.com) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

– русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisin-og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 1. – С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице http://ru.translit.net/?account=bgn) с сохранением стилевого оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 1 – С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 58. – № 4. – С. 91–103. [Shestakova MV. Moderm hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: http://medconfer.com/node/4128. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovanie izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как “British Standard”. Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой http://ru.translit.ru/?account=bgn.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском**.

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: https://journals.eco-vector.com/pediatr, http://pediatr.gpma.ru.