2024 16+
ТОМ 15 Volume
Выпуск 5 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 (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

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

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

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

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (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).

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

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

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

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

A.A. Baranov – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution “Science Center of Children’s Health” (Moscow, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

V.I. 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).

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

Выходит 6 раз в год
Учредители: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

ООО «Эко-Вектор»

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

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

Подписка на электронную версию журнала:
https://journals.eco-vector.com/pediatr/about/subscriptions

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

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

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

Адрес редакции: Литовская ул., д. 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,
e-mail: nl@eco-vector.com

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17,25.
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 № 5-1195-Х.
Подписано в печать 31.10.2024
Выход в свет 08.11.2024

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

© Эко-Вектор, 2024

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

* Постановление Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. В положении о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» ... а) пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях приравниваются публикации ... в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

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

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

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

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

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

В.Г. 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).

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., директор. 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).

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).

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

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

S.T. Posokhova – Prof., PhD (psychology). 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).

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).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Л.В. Тыртова, Л.В. Дитковская, Г.Н. Чумакова, А.С. Оленев, Н.В. Паршина, И.В. Солодкова, О.И. Марьина

Неонатальная гипогликемия (Проект клинических рекомендаций) 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В.В. Баринова, Д.О. Иванов, И.О. Буштырева, Т.Л. Боташева, В.В. Дудурич, Л.Г. Данилов

Половые отличия микробиома кишечника детей раннего возраста и их клиническое значение 25

ОБЗОРЫ

П.А. Александров, Н.В. Лавров, А.Р. Искалиева

Токсокароз у детей: нерешенные вопросы клиники, диагностики и лечения 39

Ю.В. Юрова, Е.В. Зиновьев, П.К. Крылов, О.С. Панкратьева, К.М. Талалаев

Применение раствора адреналина в хирургии (комбустиологии) при ожогах кожи: обзор литературы 49

З.В. Нестеренко, Е.Ю. Иванина

Патогенетический вектор нейровоспаления, психосоматический концепт при бронхиальной астме у детей: перспективы диагностики и терапии 57

Е.В. Тимофеев, Я.Э. Булавко

Стимуляция эпикарда в качестве источника репарации миокарда: от эксперимента к клинической практике 71

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская, А.О. Вечкасова

Лизосомные болезни накопления. Муколипидозы 81

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

Фенотип кистозной болезни почек у детей с орфанными заболеваниями и наследственными синдромами вследствие генной или хромосомной патологии (описание 9 клинических случаев) 99

ПРОЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

А.Б. Пальчик, Д.О. Иванов, М.Ю. Фомина, А.Е. Понятишин, А.В. Минин

Повреждение позвоночника и спинного мозга при родовой травме (Проект клинических рекомендаций) 111

Д.О. Иванов, А.Б. Пальчик, М.Ю. Фомина, А.Е. Понятишин, А.В. Минин

Кефалогематома при родовой травме (Проект клинических рекомендаций) 127

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

EDITORIAL

D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, L.V. Tyrtova, L.V. Ditkovskaya, G.N. Chumakova, A.S. Olenev, N.V. Parshina, I.V. Solodkova, O.I. Maryina
Neonatal hypoglycemia (Draft of clinical guidelines) 5

ORIGINAL STUDIES

V.V. Barinova, D.O. Ivanov, I.O. Bushtyreva, T.L. Botasheva, V.V. Dudurich, L.G. Danilov
Sexual differences of gut microbiome in infants and its clinical significance 25

REVIEWS

P.A. Aleksandrov, N.V. Lavrov, A.R. Iskalieva
Toxocarosis in children: unresolved issues of clinic, diagnosis and treatment 39

Y.V. Yurova, E.V. Zinoviev, P.K. Krylov, O.S. Pankratieva, K.M. Talalaev
Regarding the use of Adrenaline solution in surgery (combustiology) for skin burns: a literature review 49

Z.V. Nesterenko, E.Yu. Ivanina
Pathogenetic vector of neuroinflammation, psychosomatic concept in asthma in children: prospects for diagnosis and therapy 57

E.V. Timofeev, Ya.E. Bulavko
Stimulation of the epicardium as a source of myocardial repair: from experiment to clinical practice 71

CONGENITAL METABOLIC DISEASES

V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaia, A.O. Vechkasova
Lysosomal storage diseases. Mucolipidosis 81

CLINICAL OBSERVATION

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova
Phenotype of cystic kidney disease in children with orphan diseases and hereditary syndromes due to genetic or chromosomal pathology (description of 9 clinical cases) 99

DRAFT CLINICAL RECOMMENDATIONS

A.B. Palchik, D.O. Ivanov, M.Yu. Fomina, A.E. Ponyatishin, A.V. Minin
Birth spine and spinal cord injury (Draft of the clinical recommendations). 111

D.O. Ivanov, A.B. Palchik, M.Yu. Fomina, A.E. Ponyatishin, A.V. Minin
Cephalhaematoma due to birth injury (Draft of the clinical recommendations) 127

— Open Access online

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1555-23

Неонатальная гипогликемия (Проект федеральных клинических рекомендаций)

Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Л.В. Тыртова, Л.В. Дитковская, Г.Н. Чумакова, А.С. Оленев, Н.В. Паршина, И.В. Солодкова, О.И. Марьина

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

АННОТАЦИЯ

Неонатальная гипогликемия — одно из самых распространенных метаболических нарушений у новорожденных, характеризующееся высоким риском развития неврологических осложнений, в том числе отдаленных, и как следствие, приводящее к снижению качества жизни пациентов. Как правило, неонатальная гипогликемия транзиторная, она обусловлена физиологическими особенностями организма младенца. В основе механизма развития транзиторных неонатальных гипогликемий ведущую роль играют транзиторный гиперинсулинизм и дефицит альтернативных источников глюкозы в периоде новорожденности. В ряде случаев причинами гипогликемии могут быть врожденные нарушения обмена веществ, ферментопатии и эндокринные заболевания. Частота неонатальной гипогликемии варьирует в зависимости от диагностического порога, используемого протокола скрининга, метода измерения уровня глюкозы крови, а также изучаемой популяции. По данным последних метаанализов и систематических обзоров неонатальная гипогликемия отмечается у 5–15 % здоровых новорожденных и у 50 % детей из группы риска. Несмотря на большое количество клинических протоколов по ведению пациентов с неонатальными гипогликемиями, единого алгоритма не существует. Настоящий проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению неонатальной гипогликемии у детей подготовлен группой авторов, ведущих отечественных специалистов в области неонатологии, педиатрии и детской эндокринологии. Изложены сведения об эпидемиологии, современной классификации неонатальных гипогликемий, методах их диагностики, скрининга и лечения, базирующиеся на принципах доказательной медицины.

Ключевые слова: клинические рекомендации; проект; неонатальная гипогликемия; транзиторная гипогликемия; новорожденный.

Как цитировать

Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Тыртова Л.В., Дитковская Л.В., Чумакова Г.Н., Оленев А.С., Паршина Н.В., Солодкова И.В., Марьина О.И. Неонатальная гипогликемия (Проект федеральных клинических рекомендаций) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 5. С. 5–23. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1555-23

Рукопись получена: 26.08.2024 **Рукопись одобрена:** 30.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1555-23

Neonatal hypoglycemia (Draft of clinical guidelines)

Dmitry O. Ivanov, Yuriy V. Petrenko, Ludmila V. Tyrtova, Liliya V. Ditkovskaya, Galina N. Chumakova, Aleksei S. Olenev, Natalia V. Parshina, Irina V. Solodkova, Olga I. Maryina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Neonatal hypoglycemia is one of the most common metabolic disorders in newborns, characterized by a high risk of developing neurological complications, including long-term ones, and, as a consequence, leading to a decrease in the quality of life of patients. As a rule, neonatal hypoglycemia is transient and is caused by the physiological characteristics of the infant's body. The mechanism of development of transient neonatal hypoglycemia is based on transient hyperinsulinism and deficiency of alternative glucose sources in the neonatal period. In some cases, hypoglycemia can be caused by congenital metabolic disorders, enzymopathies and endocrine diseases. The frequency of neonatal hypoglycemia varies depending on the diagnostic threshold, the screening protocol used, the method of measuring blood glucose levels, and the population studied. According to the latest meta-analyses and systematic reviews, neonatal hypoglycemia is observed in 5–15% of healthy newborns and in 50% of children from the risk group. Despite the large number of clinical protocols for the management of patients with neonatal hypoglycemia, there is no single algorithm. This draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal hypoglycemia in children were prepared by a group of authors, leading domestic specialists in the field of neonatology, pediatrics and pediatric endocrinology. The information on the epidemiology, modern classification of neonatal hypoglycemia, methods of their diagnosis, screening and treatment, based on the principles of evidence-based medicine, is presented.

Keywords: clinical guidelines; project; neonatal hypoglycemia; transient hypoglycemia; newborn.

To cite this article

Ivanov DO, Petrenko YuV, Tyrtova LV, Ditkovskaya LV, Chumakova GN, Olenev AS, Parshina NV, Solodkova IV, Maryina OI. Neonatal hypoglycemia (Draft of clinical guidelines). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):5–23. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1555-23

Received: 26.08.2024 **Accepted:** 30.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Неонатальная гипогликемия (НГ) — снижение концентрации глюкозы в плазме венозной крови <2,6 ммоль/л в периоде новорожденности независимо от срока гестации [1, 2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Глюкоза — один из самых важных источников энергии в организме человека в периоде внутриутробного развития и постнатально. До рождения плод полностью зависит от постоянного трансплацентарного переноса глюкозы от матери в виду отсутствия работы ферментативных систем глюконеогенеза и гликогенолиза в эмбриональном периоде. Глюкоза поступает в организм плода по градиенту концентрации путем облегченной диффузии преимущественно с использованием глюкозного транспортера 1-го типа (GLUT1) со скоростью 4–6 мг/(кг×мин) [7 г/(кг×сут)], и ее уровень составляет 60–80 % концентрации глюкозы в крови матери. Накопление глюкозы в виде гликогена в мышцах и печени, липогенез и ингибирование распада триглицеридов и жирных кислот для подготовки новорожденного к переходным энергетическим потребностям определяется действием фетального инсулина, так как материнский инсулин не проникает через плаценту [3–5].

При рождении происходит комплексная метаболическая адаптация, приводящая к высвобождению глюкозы из депонированных запасов до начала кормления и в дальнейшем при переходе к переменному и прерывистому вскармливанию вместо непрерывного поступления питательных веществ из кровотока матери [3]. Концентрация глюкозы в крови у большинства здоровых новорожденных достигает минимального значения (1,11–1,39 ммоль/л) через 1–1,5 ч после рождения, а затем повышается и, как правило, стабилизируется к 3 ч жизни даже при отсутствии экзогенного поступления питательных веществ [6].

Ключевую роль в процессах адаптации играет стресс, возникающий в процессе рождения и резкое прекращение передачи глюкозы от матери к плоду, что запускает целый каскад метаболических процессов (гликогенолиз, липолиз, протеолиз и глюконеогенез), направленных на формирование независимого контроля концентрации глюкозы у новорожденного. В этот период происходит физиологическое снижение уровня инсулина, в то время как концентрация контринсулярных и контррегуляторных гормонов (глюкагона, соматотропного гормона, катехоламинов и кортизола) в крови повышается, что приводит к высвобождению запасов глюкозы и обеспечивает альтернативные источники получения энергии. Именно гликогенолиз и глюконеогенез служат важнейшими источниками энергетического обмена в первые несколько часов после рождения [5, 6].

Использование альтернативных источников энергии (кетоновые тела, аминокислоты, лактат, глицерин, короткоцепочечные жирные кислоты и др.) в неонатальном периоде ограничено в связи с незрелостью ферментативных систем в период установления грудного вскармливания. Дети, находящиеся на грудном вскармливании, переносят более низкие уровни глюкозы без каких-либо существенных клинических проявлений или последствий, поскольку пероральное потребление не основной источник энергии для здоровых доношенных новорожденных в первые дни жизни. Ряд исследований показал, что кормление грудью или искусственными смесями в первые 1–3 ч жизни не оказывает существенного влияния на уровень глюкозы в крови, по сравнению с голоданием [6, 7].

Физиологическое снижение гликемии у новорожденного обусловлено несоответствием между уровнем инсулина, активностью гликогенолиза и глюконеогенеза. Проблема относится к пограничным состояниям новорожденных, как правило, не сопровождается клинической симптоматикой, характеризуется незначительным колебанием уровня глюкозы крови [3].

Следует отметить, что даже у здоровых доношенных новорожденных адаптационные механизмы синтеза глюкозы активизируются не сразу, а в течение первых 2–3 сут жизни. По данным литературы, половина здоровых новорожденных в первые 8–12 ч после рождения не способны удерживать нормальный голодовой уровень глюкозы [4, 8]. Это явление известно как транзиторная неонатальная гипогликемия (ТНГ) у здоровых новорожденных, однако ее клиническое значение остается неопределенным и даже спорным [9].

Высокая частота гипогликемии в периоде новорожденности отражает тот факт, что значительная часть детей находятся в группе риска.

Факторы риска развития гипогликемии у новорожденных [3, 8, 10]

Ассоциированные с изменением метаболизма у матери:

- сахарный диабет (СД) у матери или нарушение толерантности к глюкозе;
- гипертоническая болезнь;
- преэклампсия;
- лечение антидепрессантами (код АТХ N06A), симпатомиметиками, токолитическими препаратами (код АТХ G02CA), бета-адреноблокаторами (код АТХ C07A);
- непрерывное внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) в родах;
- отягощенный генеалогический анамнез (рождение детей с крупной массой тела).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1555-23

Ассоциированные с нарушениями у новорожденного:
- задержка внутриутробного развития (ЗВУР) или дети, малые для гестационного возраста;
- крупный размер плода для гестационного возраста;
- недоношенность;
- диабетическая фетопатия;
- позднее начало грудного вскармливания;
- гипоксия плода и асфиксия новорожденного;
- гипотермия;
- нарушения дыхания;
- сепсис;
- гемолитическая болезнь новорожденного;
- респираторный дистресс-синдром новорожденного;
- врожденный порок сердца;
- инфекционные заболевания;
- эритробластоз плода;
- полицитемия;
- повышение вязкости крови.

Рекомендации относительно того, какие дети должны проходить скрининг уровня глюкозы крови в первые часы после рождения, существенно различаются. В национальных руководствах и протоколах разных стран выделяют от 4 до 25 и более факторов риска развития НГ. Однако большинство авторов отмечают наиболее важные факторы риска развития ТНГ [3, 8, 10, 11].

В группе высокого риска находятся дети:
- от матерей с СД;
- с задержкой внутриутробного развития (малые к сроку гестации);
- крупные к сроку гестации;
- недоношенные;
- дети от матерей, получавших внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) в родах.

Новорожденные подвержены риску развития более тяжелой или длительной гипогликемии при наличии одного или комбинации следующих патогенетических механизмов: недостаточного поступления глюкозы в связи с низкими запасами гликогена и жира или несовершенными механизмами глюконеогенеза и гликогенолиза; повышенной утилизации глюкозы, вызванной избыточной выработкой инсулина или высокой метаболической потребностью; сбоя контррегуляторных механизмов (например, гипофизарная или надпочечниковая недостаточность) [5, 9].

В основе механизма развития ТНГ ведущую роль играют следующие факторы [4]:

1. Транзиторный гиперинсулинизм (физиологичекое усиление секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, который необходим для роста плода; гиперинсулинизм у детей от матерей с СД и гестационным СД или получавших непрерывное внутривенное введение растворов декстрозы (код АТХ B05CX01); при гипоксии или асфиксии новорожденного, у детей с гемолитической болезнью новорожденного).

2. Транзиторный дефицит глюкозы (у недоношенных или детей с ЗВУР, при многоплодной беременности у меньшего из близнецов, при респираторном дистресс-синдроме новорожденного, плацентарных нарушениях, например, частичной или полной отслойке плаценты, гестозе и преэклампсии).

3. Ятрогенные факторы [вызванные приемом лекарственных препаратов беременной женщиной, таких как бета-адреноблокаторы (код АТХ C07A), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (код АТХ C09AA); гипогликемические препараты, кроме инсулинов (код АТХ A10B), препараты салициловой кислоты (код АТХ D02AF), вальпроевая кислота (код АТХ N03AG01), или новорожденным — индометацин (код АТХ C01EB03), фторхинолоны (код АТХ J01MA)].

В ряде случаев пролонгирование и персистирование гипогликемии может быть обусловлено врожденными нарушениями обмена веществ, ферментопатиями или эндокринными заболеваниями.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота возникновения НГ варьирует в зависимости диагностического порога, используемого протокола скрининга, измерения уровня глюкозы крови, а также изучаемой популяции [12, 13]. В работе американских ученых гипогликемия (менее 2,6 ммоль/л) была зарегистрирована у 33,7 % недоношенных новорожденных [14].

По данным метаанализов последних лет ТНГ отмечается у 5–15 % здоровых новорожденных, а у детей из группы риска этот показатель составляет около 50 % [12, 15]. В других зарубежных систематических обзорах частота гипогликемии, у доношенных детей, составляет от 1 до 5 случаев на 1000 живорожденных детей [16].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

P70 Преходящие нарушения углеводного обмена, специфичные для плода и новорожденного:

P70.3 Ятрогенная неонатальная гипогликемия;

P70.4 Другие неонатальные гипогликемии.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая классификация НГ представлена в табл. 1.

Клинические варианты гипогликемии у новорожденных

Бессимптомная гипогликемия[1] (низкий уровень глюкозы в крови не проявляется клиническими симптома-

[1] Бессимптомная неонатальная гипогликемия — это снижение уровня глюкозы в крови <2,6 ммоль/л новорожденного, протекающая без клинических проявлений.

Таблица 1. Клиническая классификация неонатальных гипогликемий (Cornblath & Schwartz, 1993) [8]
Table 1. Clinical classification of neonatal hypoglycemia (Cornblath & Schwartz, 1993) [8]

Вид гипогликемии / Type of hypoglycemia	Время проявления / Time of onset	Группы риска и причины возникновения / Risk groups and causes of occurrence
Ранняя неонатальная гипогликемия* / Early neonatal hypoglycemia*	Первые 6–12 ч жизни / The first 6–12 hours of life	Дети с задержкой внутриутробного развития, гемолитической болезнью новорожденного, асфиксией или от матерей с сахарным диабетом / Children with IUGR, HDN, asphyxia, from mothers with diabetes mellitus
Классическая транзиторная гипогликемия** / Classical transient hypoglycemia**	12–48 ч жизни / 12–48 hours of life	Недоношенные, дети с задержкой внутриутробного развития, близнецы, новорожденные с полицитемией / Preterm infants, children with IUGR, twins, and newborns with polycythemia
Вторичная гипогликемия / Secondary hypoglycemia	Независимо от возраста / Regardless of age	Сепсис, нарушения температурного режима, внезапное прекращение непрерывного внутривенного введения декстрозы (код АТХ B05CX01), кровоизлияния в надпочечники, поражения нервной системы у детей, матери которых перед родами принимали гипогликемические препараты, кроме инсулинов (код АТХ A10B), глюкокортикоиды (код АТХ H02AB), препараты салициловой кислоты (код АТХ D02AF) / Sepsis, temperature disturbances, sudden cessation of continuous intravenous dextrose (ATX code B05CX01) administration, adrenal hemorrhage, neurological damage in children whose mothers took hypoglycemic drugs, other than insulin, before delivery, (ATX code A10B), glucocorticoids (ATX code H02AB), salicylic acid preparations (ATX code D02AF)
Персистирующая гипогликемия / Persistent hypoglycemia	После 7 сут жизни / After 7 days of life	Дефицит гормонов (гипопитуитаризм, дефицит глюкагона, соматотропного гормона, кортизола, сниженная чувствительность к адренокортикотропному гормону). Гиперинсулинизм (синдром Беквита–Видемана, гиперплазия или аденома клеток островков Лангерганса, синдром «дизрегуляции» β-клеток). Болезни, связанные с нарушением синтеза аминокислот или свободных жирных кислот; болезни, связанные с нарушением образования глюкозы в печени и др. / Hormone deficiency (hypopituitarism, glucagon deficiency, growth hormone deficiency, cortisol deficiency, decreased sensitivity to adrenocorticotropic hormone). Hyperinsulinism (Beckwith–Wiedemann syndrome, hyperplasia or adenoma of the pancreatic islet cells, β-cell “dysregulation” syndrome). Diseases related to amino acid or free fatty acid synthesis disorders, diseases associated with impaired glucose production in the liver, etc.

*Ранняя неонатальная гипогликемия — это гипогликемия, возникающая в первые 6–12 ч жизни. **Классическая транзиторная гипогликемия — это гипогликемия, возникающая в первые 12–48 ч жизни.
*Early neonatal hypoglycemia is hypoglycemia occurring in the first 6-12 h of life. **Classical transient hypoglycemia is hypoglycemia occurring in the first 12-48 h of life.

ми, возможны неблагоприятные отсроченные последствия) [17].

Симптоматическая гипогликемия[2] (низкий уровень глюкозы в крови сочетается с клиническими симптомами) [17].

Чаще у новорожденных детей отмечаются бессимптомные гипогликемии.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические симптомы НГ не специфичны и включают широкий спектр местных и генерализованных проявлений, которые могут встречаться при других заболеваниях периода новорожденности. Для постановки диагноза «неонатальная гипогликемия» используют так называемую триаду Уиппла (появление клинических симптомов при низком уровне глюкозы крови; исчезновение этих симптомов при нормализации уровня гликемии; возобновление клинических симптомов при снижении уровня глюкозы крови).

В целом, симптомы гипогликемии делятся на нейрогенные (адренергические и холинергические) и нейрогликопенические.

Нейрогенные симптомы появляются раньше и связаны с активацией симпатической нервной системы (раздражительность, тахикардия, тремор, бедность кожных покровов, гипотермия, голод, парестезии) [18].

Нейрогликопенические симптомы вызваны дисфункцией центральной нервной системы, возникающей в результате недостаточного поступления глюкозы в мозг для поддержания его энергетического метаболизма, и включают: заторможенность, снижение аппетита, нарушение терморегуляции, апноэ, гипотонию, цианоз, закатывание глаз, судороги, кому [18].

[2] Симптоматическая неонатальная гипогликемия — это снижение уровня глюкозы в крови <2,6 ммоль/л новорожденного, сопровождающаяся клиническими симптомами.

Наиболее часто встречающиеся клинические симптомы гипогликемии у новорожденных описаны Н.П. Шабаловым в 2009 г. Первыми, как правило, появляются симптомы со стороны глаз (плавающие круговые движения глазных яблок, нистагм, снижение тонуса глазных мышц и исчезновение окулоцефального рефлекса); слабый высокочастотный пронзительный неэмоциональный крик, исчезновение коммуникабельности, слабость, срыгивания, анорексия; вялость, бедность движений или тремор, подергивания, повышенная возбудимость, раздражительность, повышенный рефлекс Моро [4, 8].

Менее частые клинические симптомы при гипогликемии: jitteriness (ритмический тремор постоянной амплитуды вокруг фиксированной оси), часто сочетающийся с повышением мышечного тонуса, периостальных рефлексов и стойкими рефлексами новорожденных, судороги, тахипноэ, апноэ, бледность кожных покровов, периоральный общий или акроцианоз, нестабильность температуры тела, повышенное потоотделение, тахикардия, артериальная гипотензия и кома [4, 8, 19]. Однако в большинстве случаев НГ протекают бессимптомно, даже при существенном отклонении уровня глюкозы крови от нижнего референсного значения.

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза/состояния в неонатальном периоде:

1. Сбор анамнеза — выявление факторов риска развития НГ.

2. Визуальный осмотр терапевтический и оценка состояния новорожденного — установление клинических признаков гипогликемии, оценка длины и массы тела при рождении, их соответствие гестационному возрасту, наличие особенностей развития новорожденного, в том числе врожденных пороков и микроаномалий развития.

3. Лабораторные исследования — определение уровня глюкозы в крови новорожденного.

Основной критерий установления диагноза «неонатальная гипогликемия» — выявление в крови новорожденного уровня глюкозы <2,6 ммоль/л в любые сутки жизни [1]. Транзиторную неонатальную гипогликемию (раннюю и классическую форму) диагностируют с первых часов после рождения на основании одно- или двукратного обнаружения уровня глюкозы крови <2,6 ммоль/л у новорожденных из группы риска и стойкой нормализации уровня гликемии (с исчезновением клинических признаков в случае симптоматической гипогликемии) к 48–72 ч жизни.

Критерий диагностики рецидивирующей НГ — 3 и более последовательных эпизодов уровня глюкозы в крови <2,6 ммоль/л в первые 48 ч при проведении скрининга, а персистирующей НГ — повторяющиеся эпизоды гипогликемии <2,6 ммоль/л в крови после 48 ч жизни, неспособность стабильно поддерживать концентрацию глюкозы в крови перед кормлением >3,0–3,3 ммоль/л, несмотря на адекватное энтеральное питание (ЭП), потребность в сохранении непрерывного внутривенного введения лекарственных препаратов — декстрозы (код АТХ B05CX01) с концентрацией 12–15 % для поддержания нормального уровня гликемии. Персистирующая гипогликемия требует настороженности в плане эндокринной патологии, наследственных нарушений обмена и врожденных синдромов [20].

2.1. Жалобы и анамнез

При подозрении на гипогликемию необходимо тщательно собрать анамнез, включая время возникновения эпизода, его связь с приемом пищи, гестационным возрастом и семейным анамнезом [21, 22].

Рекомендуется проводить оценку перинатального анамнеза с целью выявления факторов риска НГ [5, 10, 11, 22].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Рекомендуется выделять группы новорожденных высокого риска развития НГ с целью проведения селективного скрининга[3], правильной оценки состояния и выработки оптимальной тактики ведения [2, 6, 23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. Необходимо обращать внимание на сочетание факторов риска, наличие других возможных сопутствующих причин (плановое кесарево сечение, обезболивание родов, отсутствие контакта «кожа к коже», рождение ребенка в асфиксии и связанное с этим снижение pH <7,15; респираторный дистресс-синдром новорожденного, инфекции и др). В этом случае гипогликемия развивается чаще, проявляется клинически и протекает тяжело [8, 24]. В анамнезе новорожденных детей с гипогликемиями, как правило, имеется указание на наличие нескольких факторов риска развития гипогликемий. Данные о факторах риска развития гипогликемии у новорожденных представлены в разделе 1.2 «Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)».

Кроме того, в анамнезе детей с гипогликемиями может быть указание на наличие близких родственников, страдающих гипогликемическим синдромом, случаи ранней младенческой смерти в семье, наличие близкородственного брака.

Схема селективного скрининга новорожденных из группы высокого риска по развитию НГ представлена на рис. 1.

[3] Селективный скрининг — это скрининг в отдельных группах риска развития определенного заболевания, патологического состояния.

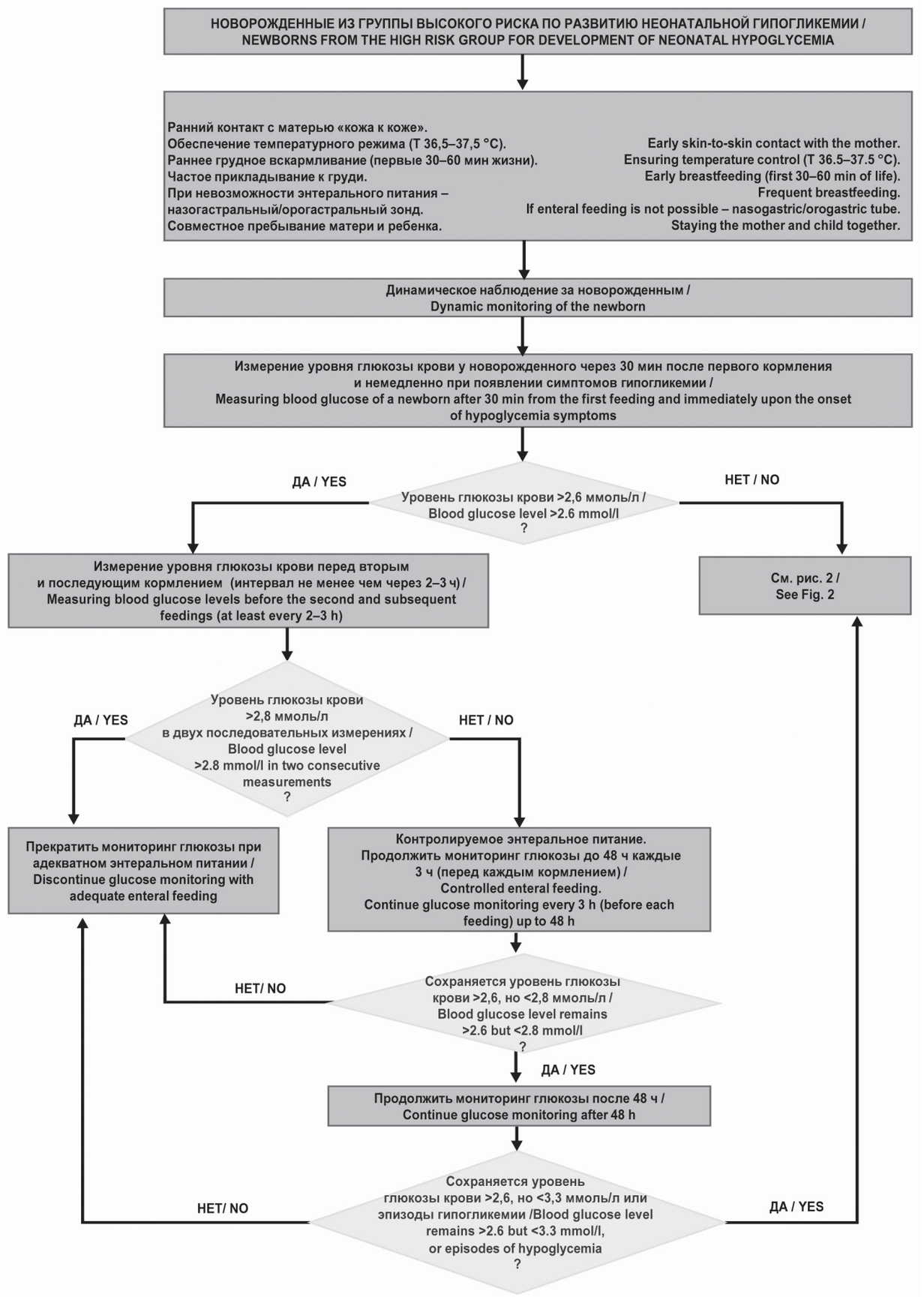


Рис. 1. Схема селективного скрининга новорожденных из группы высокого риска по развитию неонатальной гипогликемии
Fig. 1. Scheme of selective screening of newborns from the high-risk group for the development of neonatal hypoglycemia

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1555-23

2.2. Физикальное обследование

Рекомендуется при визуальном осмотре терапевтическом новорожденного проводить оценку длины и массы тела с использованием таблиц INTERGROWTH-21 [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется при визуальном осмотре терапевтическом у новорожденного учитывать наличие признаков гипопитуитаризма (микрогенитализм, срединные дефекты лица, задержка роста), нарушений обмена гликогена (гепатомегалия), недостаточности надпочечников (артериальная гипотензия, гиперпигментация, снижение аппетита или отказ от еды, потеря веса), диабетической эмбриофетопатии (макросомия, «кушингоидное» круглое лицо, короткая шея, гипертрихоз, гепатомегалия, гипотония), синдрома Беквита–Видемана (омфалоцеле, поперечная ушная складка, гемигипертрофия, макроглоссия) и др. [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Визуальный осмотр терапевтический ребенка важен, поскольку основную причину гипогликемии можно заподозрить по совокупности ряда клинических данных.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Не рекомендуется проводить рутинный скрининг и мониторинг концентрации глюкозы крови у здоровых доношенных новорожденных, не имеющих отягощенного перинатального анамнеза и не входящих в группу риска по развитию гипогликемии [26].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Нет единого мнения, подтверждающего необходимость рутинного скрининга на гипогликемию у здоровых новорожденных без факторов риска гипогликемии.

Рекомендуется проводить определение уровня глюкозы в крови у новорожденных немедленно при появлении симптомов или признаков подозреваемой гипогликемии [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарий. Следует помнить, что у недоношенных новорожденных и детей, относящихся к группе высокого риска, стойкая гипогликемия может продолжаться через 48 ч после рождения, что требует динамического наблюдения за пациентом и проведения дифференциальной диагностики между транзиторной и персистирующей гипогликемией, ассоциированной с генетическими нарушениями [27].

Рекомендуется определение уровня глюкозы в капиллярной крови новорожденным из группы высокого риска и дальнейший его мониторинг с помощью глюкометра для *in vitro* диагностики (ИВД), для использования вблизи пациента [20, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Метод быстрый и экономичный, его широко используют в неонатологии. Точность диагностики уровня глюкозы крови глюкометром зависит от технических особенностей прибора, уровня гематокрита крови у новорожденного [20, 24].

Рекомендуется у новорожденного подтвердить низкие значения глюкозы в его капиллярной крови при первом эпизоде гипогликемии путем измерения концентрации глюкозы в плазме с использованием клинических лабораторных методов для выбора точной тактики начала лечения гипогликемии [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Разница между уровнем глюкозы в венозной крови и капиллярной может составлять от 0,6 до 0,8 ммоль/л, концентрация глюкозы в венозной крови выше, чем в капиллярной. Следует учитывать, что значения глюкозы в цельной крови на 15 % ниже, чем концентрация глюкозы в плазме. Кроме того, из-за гликолиза эритроцитов при задержке в выполнении анализа возможно искажение результатов [снижение концентрации глюкозы до 0,3 ммоль/(л×ч)]. Для определения уровня глюкозы в плазме крови, как правило, используют гексокиназный метод [22].

Рекомендуется проводить первое определение уровня глюкозы крови (селективный скрининг) новорожденным из группы высокого риска, не имеющим клинических симптомов через 30 мин после первого кормления или через 30–60 мин после рождения при невозможности ЭП, но не позднее, чем через 2 ч после рождения с целью нивелирования неблагоприятных последствий низких уровней глюкозы [20, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Не существует единого мнения относительно оптимального времени для первого постнатального измерения уровня глюкозы в крови. Кроме того, необходимо обращать внимание на наличие и сочетание других факторов риска [20, 28, 29].

Рекомендуется проведение дальнейшего мониторинга уровня глюкозы в крови всем детям из группы высокого риска перед каждым последующим кормлением. Интервал между кормлениями должен составлять не менее 2–3 ч [20, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Мониторинг уровня гликемии можно завершить, если результаты двух последовательных измерений уровня глюкозы крови перед кормлением >2,8 ммоль/л. Если уровень глюкозы крови <2,8 ммоль/л, но >2,6 ммоль/л — мониторинг необходимо продолжать на фоне контролируемого ЭП. Если такой уровень глюкозы крови сохраняется в течение 48 ч, рекомендовано продолжить наблюдение и оценку уровня гликемии после 48 ч [20, 28, 29].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные диагностические методы у детей с ТНГ не применяют.

2.5. Иные диагностические исследования

Рекомендуются новорожденным с персистирующей гипогликемией консультации врачей (детского эндокринолога, врача-генетика) с целью исключения врожденного гиперинсулинизма и наследственных заболеваний обмена [6, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Консервативное лечение

Общая цель лечения НГ — повышение и нормализация уровня глюкозы в крови, что обеспечивает достаточное питание мозга и снижает риск его повреждения. Объем лечения новорожденных с гипогликемией зависит от наличия клинических симптомов и уровня глюкозы крови. Целевой уровень гликемии в ходе лечения гипогликемии у новорожденных: в течение первых 48 ч после рождения >2,8 ммоль/л, после 48 ч — >3,3 ммоль/л [20].

Рекомендуется начать контролируемое ЭП новорожденному с уровнем гликемии 2,2–2,6 ммоль/л (при отсутствии клинических симптомов), выявленной при проведении скрининга с целью достижения целевого уровня глюкозы крови [8, 28].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Следует начать контролируемое грудное вскармливание с частым прикладыванием к груди. Если новорожденный не может находиться на грудном вскармливании, давать грудное молоко (а при отсутствии — смесь) из бутылочки или через зонд назогастральный/орогастральный. Повторить контроль гликемии через 1 ч и перед следующим кормлением (через 2–3 ч). Если концентрация глюкозы в крови повышается и составляет более 2,6 ммоль/л, дополнительное кормление ребенка следует проводить с определением концентрации глюкозы в крови перед каждым кормлением. После достижения целевых уровней глюкозы крови по результатам трех исследований контроль гликемии можно завершить [8, 20]. Единого мнения, при каком уровне глюкозы у новорожденных с бессимптомной гипогликемией лечение можно начать с ЭП, а при каком сразу следует приступить к непрерывному внутривенному введению раствора декстрозы (код АТХ B05CX01), — нет (показатели колеблются от 1,1 до 2,2 ммоль/л). В России предложено использовать наибольший пороговой уровень глюкозы крови 2,2 ммоль/л [31, 32].

Рекомендуется начать внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора новорожденному без клинических симптомов гипогликемии, если в первом анализе крови концентрация глюкозы менее 2,2 ммоль/л или при невозможности/неэффективности ЭП с целью достижения целевой гликемии [20, 28, 29, 31, 33].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Начинают непрерывное внутривенное введение 10 % раствора декстрозы (код АТХ B05CX01) со скоростью 6–8 мг/(кг×мин) или 60–90 мл/(кг×сут). Контрольное повторное измерение глюкозы в крови проводят через 30 мин после начала внутривенной инфузии или изменения скорости введения декстрозы (код АТХ B05CX01). При гликемии ниже целевого уровня следует увеличить количество вводимой внутривенно декстрозы (код АТХ B05CX01) на 2 мг/(кг×мин) каждые 30 мин до максимального значения 12 мг/(кг×мин) за счет увеличения скорости введения и/или концентрации раствора, до достижения целевого уровня гликемии [29].

Рекомендуется начать непрерывное внутривенное введение 10 % раствора декстрозы (код АТХ B05CX01) новорожденному без клинических симптомов гипогликемии, если в анализе крови концентрация глюкозы менее 2,2 ммоль/л или после 2 дополнительных кормлений менее 2,6 ммоль/л [20, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Рекомендуется немедленно начать непрерывное внутривенное введение или внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора в дозе 1–2 мл/кг (медленно со скоростью не более 1,0 мл/мин) новорожденному при появлении симптомов гипогликемии, если в первом анализе крови концентрация глюкозы менее 2,6 ммоль/л, с целью достижения целевой гликемии [20, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Не рекомендуется вводить новорожденному в периферическую вену растворы декстрозы (код АТХ B05CX01) с концентрацией более 12,5 % [34, 35].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. Если непрерывное внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) в количестве 8–10 мг/(кг×мин) не может обеспечить целевой уровень гликемии, необходимо рассмотреть возможность катетеризации центральной вены для введения концентрированных (более 12,5 %) растворов декстрозы (код АТХ B05CX01) [34, 35].

При сохранении целевой гликемии в течение 24 ч постепенно уменьшают скорость непрерывного внутривенного введения декстрозы (код АТХ B05CX01) на 2 мг/(кг×мин) каждые 6 ч при условии сохраненного полного ЭП.

После прекращения непрерывного внутривенного введения декстрозы (код АТХ B05CX01) продолжают контроль концентрации глюкозы крови перед кормлением каждые 3–6 ч. При достижении целевых уровней глюкозы в течение трех последовательных исследований дальнейший контроль гликемии можно прекратить.

Рекомендуется внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора в дозе 1–2 мл/кг (медленно со скоростью не более 1,0 мл/мин) с последующим переходом на непрерывное внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора новорожденному с симптоматической гипогликемией (вне зависимости от уровня глюкозы) и всем новорожденным с гликемией <1,5 ммоль/л с целью купирования клинических симптомов и достижения целевых показателей.

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Новорожденным с гипогликемией и клиническими симптомами нейрогликопении или при гипогликемии менее 1,5 ммоль/л, назначают внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора в дозе 1–2 мл/кг (медленно со скоростью не более 1,0 мл/мин), затем обязательно продолжают непрерывное внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствор из расчета 6–8 мг/(кг×мин), меняя скорость внутривенной инфузии декстрозы (код АТХ B05CX01) в зависимости от уровня гликемии согласно описанию в предыдущем комментарии. При отсутствии положительной клинической динамики, и/или концентрации глюкозы в крови менее 1,5 ммоль/л, возможно повторное внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора в дозе 1–2 мл/кг (медленно со скоростью не более 1,0 мл/мин).

Для расчета скорости дотации углеводов можно использовать следующие формулы:

$$\text{Скорость дотации [мг/(кг×мин)]} = \text{\% вводимой декстрозы} \times \text{скорость инфузии (мл/ч)} / \text{вес ребенка} \times 6$$

или

$$\text{Скорость дотации [мг/(кг×мин)]} = \text{\% вводимой декстрозы} \times \text{скорость инфузии [мл/(кг×сут)]} / 144.$$

Скорость дотации углеводов в зависимости от возрастной потребности в жидкости и концентрации растворов декстрозы для инфузии представлена в табл. 2 [10].

Рекомендуется введение фармакологических препаратов для повышения концентрации глюкозы крови — гормонов, расщепляющих гликоген (код АТХ H04AA), новорожденным с гипогликемией, при отсутствии эффекта от непрерывного внутривенного введения декстрозы (код АТХ B05CX01) со скоростью 15 мг/(кг×мин). Препарат первого ряда для лечения НГ — глюкагон (код АТХ H04AA01) [8, 20, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Препарат глюкагона (код АТХ H04AA01) в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для инъекций назначают новорожденным с гипогликемией по 0,1–0,5 мг/кг массы тела внутримышечно

Таблица 2. Скорость дотации углеводов в зависимости от возрастной потребности в жидкости и концентрации растворов декстрозы (код АТХ B05CX01) для инфузии

Table 2. Carbohydrate supplementation rate depending on age requiremnts of liquid and at different dextrose solution concentrations and dextrose solution concentrations (code ATX B05CX01)

Потребность в жидкости, мл/(кг×сут) Requirement of liquid ml/(kg×day)	Скорость дотации углеводов [мг/(кг×мин)] при разных концентрациях раствора декстрозы / Carbohydrate supplementation rate [ml/(kg×min)] at different dextrose solution concentrations							
	10 %	12 %	12,5 %	14 %	15 %	16 %	18 %	20 %
60	4,2	5,0	5,2	5,8	6,25	6,7	7,5	8,3
80	5,6	6,7	6,95	7,8	8,3	8,9	10,0	11,0
100	6,9	8,3	8,68	9,7	10,4	11,1	12,5	13,9
120	8,3	10,0	10,4	11,7	12,5	13,3	15,0	16,7

2 раза в сут [8, 20, 28, 29]. Если уровень глюкозы в крови не повышается в течение 20 мин после введения глюкагона (код АТХ H04AA01) в дозе 0,1 мг/кг, показано его повторное введение. При отсутствии эффекта на введение глюкагона (код АТХ H04AA01) следует заподозрить и исключить болезни накопления или дефекта синтеза гликогена. У недоношенных детей низкий эффект от введения глюкагона (код АТХ H04AA01) связан с малым запасом гликогена. Глюкагон (код АТХ H04AA01) может быть использован в качестве средства неотложной помощи (при организации перевода в отделение интенсивной терапии новорожденных или когда затруднен внутривенный доступ) [8]. Эффект от применения глюкагона (код АТХ H04AA01) не изменяется в зависимости от способа введения (внутримышечное или внутривенное введение или непрерывное внутривенное введение) [36].

Рекомендуется введение глюкокортикоидов (код АТХ H02AB) в качестве дополнительного медикаментозного препарата новорожденным с гипогликемией при отсутствии эффекта от непрерывного внутривенного введения декстрозы (код АТХ B05CX01) со скоростью ведения 10–15 мг/(кг×мин) для достижения целевого уровня гликемии [8, 20, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Гидрокортизон (код АТХ H02AB09) в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения по 5–10 мг/(кг×сут) или преднизолон (код АТХ H02AB06) в лекарственной форме раствор для внутривенного и внутримышечного введения по 2–3 мг/(кг×сут); продолжительность терапии не более 2 сут при отсутствии подтвержденного гипокортицизма. Отмечают побочные эффекты от введения глюкокортикоидов (код АТХ H02AB) у новорожденных (задержка воды и натрия, колебания артериального давления, негативное влияние на центральную нервную систему и кардиомиоциты); длительная терапия повышает риск остеопении, подавляет иммунный ответ и рост ребенка. Глюкокортикоиды (код АТХ H02AB) будут неэффективны при врожденном гиперинсулинизме или других расстройствах, не связанных с надпочечниковой недостаточностью. Введение других препаратов для лечения гипогликемии (код АТХ V03AH), влияющих на секрецию инсулина, новорожденным показано при доказанном врожденном гиперинсулинизме.

Алгоритм (схема) лечения НГ представлен на рис. 2.

3.2. Хирургическое лечение

Не применяется.

3.3. Иное лечение

Лечебно-охранительный режим подразумевает создание оптимальных условий выхаживания новорожденных, профилактику потери тепла и обезвоживания.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

В большинстве случаев ТНГ реабилитация новорожденным не показана. При тяжелой ТНГ медицинская реабилитация зависит от степени поражения центральной нервной системы, и ее проводят профильные специалисты (врач-невролог).

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Существует общее мнение относительно основных принципов профилактики гипогликемии, что особенно важно для новорожденных из группы высокого риска [15].

Рекомендуется контакт новорожденного с матерью «кожа к коже» сразу после рождения для обеспечения физиологической температуры тела (36,5–37,5 °C в подмышечной впадине) и предотвращения охлаждения ребенка [3, 6, 10, 24, 28, 37].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Контакт «кожа к коже» между матерью и младенцем подразумевает укладывание обнаженного новорожденного на непокрытую грудь матери для повышения и стабилизации уровня глюкозы в крови новорожденного посредством тактильной стимуляции, обеспечения нормальной терморегуляции и теплозащиты, стабилизации нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Контакт «кожа к коже» благоприятствует грудному вскармливанию и установлению психологической связи между матерью и ребенком. Это экономически эффективное и доступное вмешательство, так как снижает частоту перевода новорожденных в отделение интенсивной терапии.

При рождении ребенка в неудовлетворительном состоянии, проведении реанимационных мероприятий необходимо соблюдать тепловой режим на всех этапах транспортировки и оказания медицинской помощи.

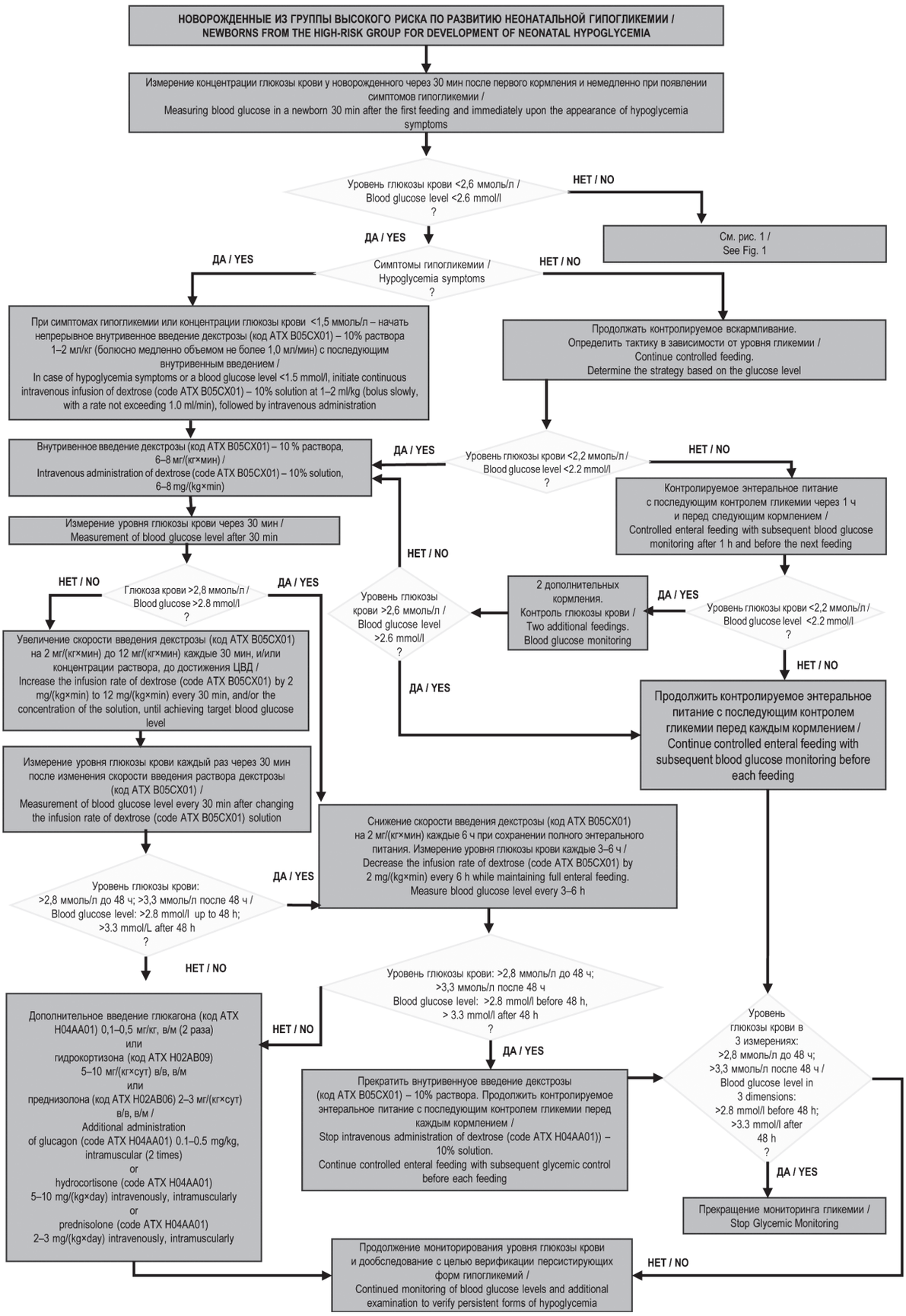


Рис. 2. Схема лечения неонатальной гипогликемии
Fig. 2. Treatment regimen for neonatal hypoglycemia

Рекомендуется раннее грудное вскармливание первые 30–60 мин жизни новорожденных; далее кормление каждые 2–2,5 ч без ночного перерыва (в первые 3 дня) или по требованию ребенка для профилактики НГ [6, 10, 24, 28].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Раннее грудное вскармливание безопасно возмещает пищевые потребности здоровых доношенных детей. Здоровые новорожденные, находящиеся на грудном вскармливании, не нуждаются в других дополнительных пищевых продуктах или жидкостях. Прикладывание ребенка к груди позволяет оценить его состояние, определить наличие и активность сосательного рефлекса. Мониторинг питания особенно важен для новорожденных с высоким риском развития гипогликемии. ЭП грудным молоком ребенка в первые 24 ч жизни предотвращает не только гипогликемию, но и развитие некротического энтероколита и сепсиса [38].

Рекомендуется матерям, разлученным со своими младенцами по медицинским показаниям или имеющим детей, которые сосут недостаточно интенсивно или недостаточно часто, ранняя стимуляции груди/сцеживания грудного молока, предпочтительно в течение первого часа после родов, далее не реже чем 8 раз в день [37, 39].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. При невозможности грудного вскармливания необходимо осуществлять ручное сцеживание каждые 3 ч в течение первых 24 ч, пока не наладится кормление. Сцеживание стимулирует лактацию и позволяет раньше начать кормить младенца материнским молоком [38].

Рекомендуется при отсутствии грудного молока или невозможности грудного вскармливания давать детское питание (детские адаптированные смеси) из бутылочки или через зонд назогастральный/орогастральный при отсутствии сосательного рефлекса у новорожденного с целью предупреждения гипогликемии [28, 38].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Объемы питания адаптированными смесями следует уменьшить или прекратить, как только это станет клинически возможным при переходе к грудному вскармливанию. Дополнительное питание (смесь) рекомендуется давать только после грудного вскармливания [38].

При рождении ребенка в неудовлетворительном состоянии и необходимости проведения реанимационных мероприятий вопрос о начале ЭП решается после стабилизации состояния [40].

Рекомендуется дополнительное питание адаптированными смесями не позднее 1-го часа после рождения, бессимптомным детям из группы высокого риска в качестве дополнения к грудному вскармливанию для предотвращения возможной гипогликемии [6, 10, 28].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Далее стремятся к частому грудному вскармливанию, по первому требованию ребенка, но не реже чем каждые 2–3 ч [29].

Рекомендуется контроль уровня глюкозы крови у новорожденных из группы высокого риска по развитию неонатальной гипогликемии [4, 6, 20, 29].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Для новорожденных из группы высокого риска по НГ следует проводить профилактический скрининг, включающий измерение уровня глюкозы в установленные сроки (см. раздел 2. «Диагностика заболевания или состояния»). Это позволяет выявить потенциальные проблемы на ранних стадиях и предпринять соответствующие меры. Поиски дополнительных вариантов профилактики гипогликемий у новорожденных из группы риска продолжаются.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Госпитализация в отделение интенсивной терапии/неонатологии показана новорожденным с уровнем глюкозы крови <2,6 ммоль/л при одновременном появлении симптомов гипогликемии.

2. Госпитализация в отделение интенсивной терапии/неонатологии показана новорожденным с впервые выявленным уровнем глюкозы крови <2,2 ммоль/л.

3. В госпитализации нуждаются новорожденные с тяжелой, рецидивирующей, персистирующей или симптоматической гипогликемией.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- стабильное удовлетворительное состояние ребенка;
- стабилизация лабораторных показателей (нормальный уровень глюкозы крови в течение 3 дней);
- отсутствие иных противопоказаний к выписке.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Прогноз ТНГ при отсутствии сопутствующих заболеваний, как правило, благоприятный.

Исход ТНГ во многом зависит от качества оказания медицинской помощи. Далее приведены мероприятия, необходимые для качественной медицинской помощи при НГ.

1. Оценка перинатального анамнеза для выявления факторов риска неонатальной гипогликемии.

2. Визуальный терапевтический осмотр новорожденного.

3. Оценка длины и массы тела у новорожденного с использованием таблиц INTERGROWTH-21.

4. Определение уровня глюкозы в крови у новорожденного немедленно при появлении симптомов или признаков подозреваемой гипогликемии.

5. Исследование уровня глюкозы в капиллярной крови через 30 мин после рождения или первого кормления у новорожденного ребенка из группы риска с помощью глюкометра ИВД, для использования вблизи пациента.

6. Измерение концентрации глюкозы в плазме крови у новорожденного с использованием клинических лабораторных методов и мониторинг глюкозы крови после зарегистрированной гипогликемии.

7. Внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора новорожденному без клинических симптомов гипогликемии, если в первом анализе крови концентрация глюкозы менее 2,2 ммоль/л или при невозможности/неэффективности ЭП.

8. Непрерывное внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора новорожденному без клинических симптомов гипогликемии, если в анализе крови концентрация глюкозы менее 2,2 ммоль/л или после двух дополнительных кормлений — менее 2,6 ммоль/л.

9. Непрерывное внутривенное введение или внутривенное введение декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора раствора в дозе 1–2 мл/кг (медленно со скоростью не более 1,0 мл/мин) новорожденному при появлении симптомов гипогликемии, если в первом анализе крови концентрация глюкозы менее 2,6 ммоль/л, с целью достижения целевой гликемии.

10. Контрольное измерение уровня гликемии через 30 мин после кормления, внутривенного введения лекарственных препаратов — раствора декстрозы (код АТХ B05CX01) или начала ее непрерывного внутривенного введения при ранее зарегистрированной гипогликемии.

11. Введение препарата глюкагон (код АТХ H04AA01) 0,1–0,5 мг/кг новорожденному при отсутствии эффекта от непрерывного внутривенного введения декстрозы (код АТХ B05CX01) со скоростью ведения 15 мг/(кг×мин).

12. Введение глюкокортикоидов (код АТХ H02AB) при отсутствии эффекта от непрерывного внутривенного введения декстрозы (код АТХ B05CX01) — 10 % раствора со скоростью ведения 10–15 мг/(кг×мин).

8. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Необходимо предоставить родителям устную и письменную информацию, объясняющую причины возникновения гипогликемии у ребенка, ее влияние и возможные последствия на его здоровье и развитие. Обеспечить экспертную, последовательную и постоянную поддержку грудного вскармливания.

Во время беременности плод получает от матери постоянный приток глюкозы через пуповину. После рождения новорожденным необходимо приспособиться к прерывистому типу питания. Часть глюкозы используется сразу в качестве энергии, другая сохраняется в печени в виде депо. Эта сохраненная глюкоза помогает поддерживать нормальный уровень гликемии у ребенка в течение первых дней жизни, пока он не начнет хорошо питаться.

У здоровых доношенных новорожденных (детей, родившихся после 37 нед. беременности) концентрация глюкозы в крови достигает самого низкого уровня через 1–2 ч после рождения. Уровень глюкозы нормализуется ко 2–3-м суткам жизни, поскольку организм ребенка использует полезные запасы глюкозы и жира.

Нормальным у новорожденного считается уровень глюкозы в течение первых 2 сут после рождения >2,8 ммоль/л, ко 2–3-м суткам жизни — >3,3 ммоль/л

У некоторых детей концентрация глюкозы крови бывает ниже нормальных значений, это явление называется **гипогликемией.**

Возможными причинами гипогликемии у новорожденных могут быть:

1. **Недоношенность** (недоношенными считаются дети, родившиеся ранее 37 нед. беременности). У недоношенных новорожденных может не быть достаточного запаса глюкозы в печени, чтобы поддерживать ее уровень в крови без дополнительных кормлений.

2. **Низкая масса тела и задержка роста** у новорожденного, особенно если их рост был слабым в последние несколько недель беременности.

3. **Слишком большая масса тела** для своего гестационного возраста.

4. **Сахарный диабет у матери** во время беременности (гестационный СД) или СД, который был диагностирован ранее.

5. Дети, рожденные от матерей, получавших **терапию глюкокортикоидами** (код АТХ H02AB) в течение 2 нед. после родов, но родившие после 37 нед., тоже могут страдать от гипогликемии.

6. Редкие заболевания, вызывающие низкий уровень глюкозы в крови.

Наиболее часто встречающиеся клинические симптомы у новорожденных детей при гипогликемии:

- плавающие круговые и непроизвольные колебательные движения глаз;

- слабый высокочастотный пронзительный неэмоциональный крик;
- слабость;
- срыгивания и рвота;
- отсутствие аппетита;
- вялость, бедность движений или дрожание, подергивания мышц, повышенная возбудимость, раздражительность.

Менее частые, но крайне опасные признаки гипогликемии:

- судороги;
- нарушение дыхания;
- резкая бледность кожных покровов;
- нарушение сознания.

Факт гипогликемии обязательно подтверждают лабораторным измерением глюкозы в крови.

Если ребенок находится в группе риска, но чувствует себя хорошо, уровень глюкозы в крови будут проверять примерно через 2 ч после рождения, а затем еще раз перед кормлением. В общей сложности, уровень глюкозы следует проверять около 3–6 раз в течение 1-го и 2-го дня жизни.

Частые и/или продолжительные приступы гипогликемии могут привести к серьезным последствиям со стороны нервной системы, поэтому при появлении признаков гипогликемии необходимо срочно обратиться к врачу.

При сохранении стойкой гипогликемии лечащий врач назначает дополнительное обследование с целью определения ее причин. В редких случаях низкий уровень сахара в крови может быть связан с серьезной патологией, в том числе генетической.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неонатальная гипогликемия — одна из актуальных проблем в мировом медицинском сообществе ввиду высокой распространенности метаболических нарушений у новорожденных и высокого риска развития неврологических осложнений, особенно, принимая во внимание отсутствие единого алгоритма ведения пациентов с НГ.

Представленный проект клинических рекомендаций — это обобщеные результаты по диагностике и лечению НГ, полученные на основе отечественного опыта и всестороннего анализа имеющихся данных научной литературы. Представленный алгоритм ведения пациентов с НГ поможет врачу-клиницисту выбрать правильную тактику ведения пациента в зависимости от его индивидуальных особенностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFO

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

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

Competing interests. The authors declare that he has no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пономарева Л.П., Шабалов Н.П. Ранняя неонатальная адаптация и переходные (пограничные с нормой) физиологические состояния. В кн.: Неонатология: Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 73–77.

2. Narvey M.R., Marks S.D. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose // Paediatr Child Health. 2019. Vol. 24, N 8. P. 536–544. doi: 10.1093/pch/pxz134

3. Wackernagel D., Gustafsson A., Edstedt Bonamy A.-K., et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ⩾35 weeks // Acta Paediatr. 2020. Vol. 109, N 1. P. 31–44. doi: 10.1111/apa.14955

4. Таранушенко Т.Е., Кисилева Н.Г., Лазарева О.В., Калюжная И.И. Гипогликемии у новорожденных: обзор литературы и описание клинического случая // Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65, № 4. С. 251–262. EDN: DWZCDO doi: 10.14341/probl8336

5. de Angelis L.C., Brigati G., Polleri G., et al. Neonatal hypoglycemia and brain vulnerability // Front Endocrinol. 2021. Vol. 12. ID 634305. doi: 10.3389/fendo.2021.634305

6. Wight N.E. ABM clinical protocol #1: Guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late preterm neonates, revised 2021 // Breastfeed Med. 2021. Vol. 16, N 5. P. 353–365. EDN: YDCZIQ doi: 10.1089/bfm.2021.29178.new

7. Zhou Y., Bai S., Bornhorst J.A., et al. The effect of early feeding on initial glucose concentrations in term newborns // J Pediatr. 2017. Vol. 181. P. 112–115. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.032

8. Иванов Д.О. Нарушения обмена глюкозы. В кн.: Руководство по перинатологии. В 2 т. Т. 2. Изд. 2-е, перераб. и доп. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2019. С. 173–194. EDN: PKODQR

9. Райкина Е.Н., Болмасова А.В., Панкратова М.С., Безлепкина О.Б. Неонатальная гипогликемия: аналитический обзор // Архив педиатрии и детской хирургии. 2024. Т. 2, № 2. С. 40–46. EDN: PTYCOM doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-40-46

10. Kimble K., Lee J., Sutherns S., et al. Hypoglycaemia — newborn. Maternity and neonatal queensland clinical guideline. 2023, 29 p.
11. Roeper M., Hoermann H., Kummer S., Meissner T. Neonatal hypoglycemia: lack of evidence for a safe management // Front Endocrinol. 2023. Vol. 14. ID 1179102. doi: 10.3389/fendo.2023.1179102
12. Edwards T., Harding J.E. Clinical aspects of neonatal hypoglycemia: A mini review // Front Pediatr. 2021. Vol. 8. ID 562251. doi: 10.3389/fped.2020.562251
13. Harding J.E., Harris D.L., Hegarty J.E., et al. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia // Early Hum Dev. 2017. Vol. 104. P. 51–56. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.009
14. Mitchell N.A., Grimbly C., Rosolowsky E.T., et al. Incidence and risk factors for hypoglycemia during fetal-to-neonatal transition in premature infants // Front Pediatr. 2020. Vol. 8. ID 34. doi: 10.3389/fped.2020.00034
15. Wang D., Zhou X., Ning J., et al. Risk factors for neonatal hypoglycemia: a meta-analysis // BMC Endocr Disord. 2024. Vol. 24. ID 166. doi: 10.1186/s12902-024-01700-7
16. Hewitt V., Watts R., Robertson J., Haddow G. Nursing and midwifery management of hypoglycaemia in healthy term neonates // Int J Evid-Based. 2005. Vol. 3, N 7. P. 169–205. doi: 10.1097/01258363-200508000-00001
17. Agarwal R. Hypoglycemia in the newborn screening for hypoglycemia. Evidence-based protocols for neonatal practice. New Delhi: AIIMS, 2012.
18. Mark A. Sperling pediatric endocrinology. 5th edit. Philadelphia, 2020. P. 175–183.
19. Cornblath M., Hawdon J.M., Williams A.F., et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds // Pediatrics. 2000. Vol. 105, N 5. P. 1145–1145. doi: 10.1542/peds.105.5.1141
20. Group of Neonatology, Pediatric Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on standard clinical management of neonatal hypoglycemia in China (2021) // Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. 2022. Vol. 24, N 1. P. 1–13. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108061
21. The problem of childhood hypoglycemia / I. Banerjee, K. Mohnike, editors. Frontiers Media SA, 2023. doi: 10.3389/978-2-8325-2623-1
22. Thornton P.S., Stanley C.A., De Leon D.D., et al. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children // J Pediatr. 2015. Vol. 167, N 2. P. 238–245. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057
23. O'Brien M., Gilchrist C., Sadler L., et al. Infants eligible for neonatal hypoglycemia screening: a systematic review // JAMA Pediatrics. 2023. Vol. 177, N 11. P. 1187–1196. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.3957
24. Giouleka S., Gkiouleka M., Tsakiridis I., et al. Diagnosis and management of neonatal hypoglycemia: a comprehensive review of guidelines // Children. 2023. Vol. 10, N 7. ID 1220. doi: 10.3390/children10071220
25. Papageorghiou A.T., Ohuma E.O., Altman D.G., et al. International fetal and newborn growth consortium for the 21st century (INTERGROWTH-21st). Project // Lancet. 2014. Vol. 384, N 9946. P. 869–879. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61490-2
26. Bamehrez M. Hypoglycemia and associated comorbidities among newborns of mothers with diabetes in an academic tertiary care center // Front Pediatr. 2023. Vol. 11. ID 1267248. doi: 10.3389/fped.2023.1267248
27. de Leon D.D., Arnoux J.B., Baneerje I., et al. International guidelines for the diagnosis and management of hyperinsulinism // Horm Res Paediatr. 2023. Vol. 97, N 3. P. 279–298. doi: 10.1159/000531766
28. Chapter hypoglycaemia. В кн.: Neonatal guidelines 2022–2024. The bedside clinical guidelines partnership in association with the West midlands neonatal operational delivery network. 2022. P. 174–181.
29. Aliefendioğlu D., Coban A., Hatipoglu N., et al. Approach to hypoglycemia in the newborn: Turkish neonatal and pediatric endocrinology and diabetes societies consensus report // Turk Pediatri Arsivi. 2018. Vol. 53, N S1. P. S224–S233. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01820
30. Меликян М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60, № 2. С. 31–41. EDN: TGSJYD doi: 10.14341/probl201460231-41
31. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. Москва: МЕДпресс-информ, 2004.
32. Salum S.S., Kalabamu F.S., Fataki M.R., et al. Asymptomatic hypoglycemia among preterm newborns: A cross-sectional analysis // PLoS ONE. 2024. Vol. 19, N 4. ID e0301803. doi: 10.1371/journal.pone.0301803
33. Stanley C.A., Thornton P.S., de Leon D.D. New approaches to screening and management of neonatal hypoglycemia based on improved understanding of the molecular mechanism of hypoglycemia // Front Pediatr. 2023. Vol. 11. ID 1071206. doi: 10.3389/fped.2023.1071206
34. Bolisetty S., Osborn D., Shindler T., et al. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations — Australasian neonatal parenteral nutrition consensus update 2017 // BMC Pediatrics. 2020. Vol. 20. ID 59. doi: 10.1186/s12887-020-1958-9
35. Парентеральное питание новорожденных. Клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина. 2015. 32 с.
36. Walsh E.P.G., Alsweiler J.M., Ardern J., et al. Glucagon for neonatal hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis // Neonatology. 2022. Vol. 119, N 3. P. 285–294. doi: 10.1159/000522415
37. Lord L.G., Harding J.E., Crowther C.A., Lin L. Skin-to-skin contact for the prevention of neonatal hypoglycaemia: a systematic review and meta-analysis // BMC Pregnancy and Childbirth. 2023. Vol. 23. ID 744. doi: 10.1186/s12884-023-06057-8
38. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. Москва: [б. и.], 2019. 112 с.
39. Oladimeji O.I., Harding J.E., Crowther C.A., Lin L. Expressed breast milk and maternal expression of breast milk for the prevention and treatment of neonatal hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis // Matern Health Neonatol Perinatol. 2023. Vol. 9. ID 12. doi: 10.1186/s40748-023-00166-0
40. Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Киртбая А.Р., и др. Неотложные состояния у новорожденных детей: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 416 с.

REFERENCES

1. Ponomaryova LP, Shabalov NP. Early neonatal adaptation and transient (borderline with norm) physiologic states. In: *Neonatology: national guidelines*. Volodin NN, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. P. 73–77. (In Russ.)
2. Narvey MR, Marks SD. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health*. 2019;24(8):536–544. doi: 10.1093/pch/pxz134
3. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy A-K, et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ⩾35 weeks. *Acta Paediatr*. 2020;109(1):31–44. doi: 10.1111/apa.14955
4. Taranushenko TE, Kiseleva NG, Lazareva OV, Kalygnaja II. Hypoglycemia in neonates: a review of the literature and a case report. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(4):251–262. doi: 10.14341/probl8336 EDN: DWZCDO
5. de Angelis LC, Brigati G, Polleri G, et al. Neonatal hypoglycemia and brain vulnerability. *Front Endocrinol*. 2021;12:634305. doi: 10.3389/fendo.2021.634305
6. Wight NE. ABM clinical protocol #1: Guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late preterm neonates, revised 2021. *Breastfeed Med*. 2021;16(5):353–365. doi: 10.1089/bfm.2021.29178.new EDN: YDCZIQ
7. Zhou Y, Bai S, Bornhorst JA, et al. The effect of early feeding on initial glucose concentrations in term newborns. *J Pediatr*. 2017;181:112–115. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.032
8. Ivanov DO. Glucose metabolism disorders. In: *Manual of perinatology. In 2 vol. Vol. 2. 2nd edit.* Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 173–194. EDN: PKODQR (In Russ.)
9. Raykina EN, Bolmasova AV, Pankratova MS, Bezlepkina OB. Neonatal hypoglycemia: analytical review. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024;2(2):40–46. EDN: PTYCOM doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-40-46
10. Kimble K, Lee J, Sutherns S, et al. *Hypoglycaemia — newborn. Maternity and neonatal queensland clinical guideline*. 2023, 29 p.
11. Roeper M, Hoermann H, Kummer S, Meissner T. Neonatal hypoglycemia: lack of evidence for a safe management. *Front Endocrinol*. 2023;14:1179102. doi: 10.3389/fendo.2023.1179102
12. Edwards T, Harding JE. Clinical aspects of neonatal hypoglycemia: A mini review. *Front Pediatr*. 2021;8:562251. doi: 10.3389/fped.2020.562251
13. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, et al. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev*. 2017;104:51–56. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.009
14. Mitchell NA, Grimbly C, Rosolowsky ET, et al. Incidence and risk factors for hypoglycemia during fetal-to-neonatal transition in premature infants. *Front Pediatr*. 2020;8:34. doi: 10.3389/fped.2020.00034
15. Wang D, Zhou X, Ning J, et al. Risk factors for neonatal hypoglycemia: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2024;24:166. doi: 10.1186/s12902-024-01700-7
16. Hewitt V, Watts R, Robertson J, Haddow G. Nursing and midwifery management of hypoglycaemia in healthy term neonates. *Int J Evid-Based*. 2005;3(7):169–205. doi: 10.1097/01258363-200508000-00001
17. Agarwal R. *Hypoglycemia in the newborn screening for hypoglycemia. Evidence-based protocols for neonatal practice*. New Delhi: AIIMS; 2012.
18. Mark A. *Sperling pediatric endocrinology. 5th edit*. Philadelphia; 2020. P. 175–183.
19. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105(5):1145–1145. doi: 10.1542/peds.105.5.1141
20. Group of Neonatology, Pediatric Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on standard clinical management of neonatal hypoglycemia in China (2021). *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2022;24(1):1–13. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108061
21. Banerjee I, Mohnike K, editors. *The problem of childhood hypoglycemia*. Frontiers Media SA, 2023. doi: 10.3389/978-2-8325-2623-1
22. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238–245. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057
23. O'Brien M, Gilchrist C, Sadler L, et al. Infants eligible for neonatal hypoglycemia screening: a systematic review. *JAMA Pediatrics*. 2023;177(11):1187–1196. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.3957
24. Giouleka S, Gkiouleka M, Tsakiridis I, et al. Diagnosis and management of neonatal hypoglycemia: a comprehensive review of guidelines. *Children*. 2023;10(7):1220. doi: 10.3390/children10071220
25. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International fetal and newborn growth consortium for the 21st century (INTERGROWTH-21st). Project. *Lancet*. 2014;384(9946):869–879. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61490-2
26. Bamehrez M. Hypoglycemia and associated comorbidities among newborns of mothers with diabetes in an academic tertiary care center. *Front Pediatr*. 2023;11:1267248. doi: 10.3389/fped.2023.1267248
27. de Leon DD, Arnoux JB, Baneerje I, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2023;97(3):279–298. doi: 10.1159/000531766
28. Chapter hypoglycaemia. In: *Neonatal guidelines 2022–2024. The bedside clinical guidelines partnership in association with the West midlands neonatal operational delivery network*. 2022. P. 174–181.
29. Aliefendioğlu D, Coban A, Hatipoglu N, et al. Approach to hypoglycemia in the newborn: Turkish neonatal and pediatric endocrinology and diabetes societies consensus report. *Turk Pediatri Arsivi*. 2018;53(S1):S224–S233. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01820
30. Melikyan MA. Federal clinical practice guidelines on the diagnostics, treatment, and management of the children and adolescents presenting with congenital hyperinsulinism. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):31–41. EDN: TGSJYD doi: 10.14341/probl201460231-41
31. Shabalov NP. *Neonatology: textbook*. Moscow: MEDpress-Inform; 2004. (In Russ.)
32. Salum SS, Kalabamu FS, Fataki MR, et al. Asymptomatic hypoglycemia among preterm newborns: A cross-sectional analysis. *PLoS ONE*. 2024;19(4):e0301803. doi: 10.1371/journal.pone.0301803
33. Stanley CA, Thornton PS, de Leon DD. New approaches to screening and management of neonatal hypoglycemia based on improved understanding of the molecular mechanism of hypoglycemia. *Front Pediatr*. 2023;11:1071206. doi: 10.3389/fped.2023.1071206
34. Bolisetty S, Osborn D, Shindler T, et al. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations — Australasian neonatal parenteral nutrition consensus update 2017. *BMC Pediatrics*. 2020;20:59. doi: 10.1186/s12887-020-1958-9

35. Volodin NN, editor. *Parenteral nutrition of newborns. Clinical recommendations*. 2015. 32 p. (In Russ.)
36. Walsh EPG, Alsweiler JM, Ardern J, et al. Glucagon for neonatal hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2022;119(3):285–294. doi: 10.1159/000522415
37. Lord LG, Harding JE, Crowther CA, Lin L. Skin-to-skin contact for the prevention of neonatal hypoglycaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023;23:744. doi: 10.1186/s12884-023-06057-8
38. FGAU "NMIC Children's Health Center" of the Ministry of Health of Russia. *Program of optimization of infant feeding for the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations*. Moscow: [b. i.]; 2019. 112 p. (In Russ.)
39. Oladimeji OI, Harding JE, Crowther CA, Lin L. Expressed breast milk and maternal expression of breast milk for the prevention and treatment of neonatal hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2023;9:12. doi: 10.1186/s40748-023-00166-0
40. Ionov OV, Degtyarev DN, Kirtbay AR, et al. *Emergency conditions in newborn children: a guide for physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 416 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Олегович Иванов,** д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Юрий Валентинович Петренко, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, главный внештатный специалист неонатолог Северо-Западного федерального округа РФ, проректор по национальным проектам и лечебной работе, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 1644-1394; e-mail: Klinika.spb@gpmu.org

Людмила Викторовна Тыртова, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской педиатрии, Заслуженный врач Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-4417-1373; eLibrary SPIN: 2869-0568; e-mail: dr-tyrtova@yandex.ru

Лилия Викторовна Дитковская, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9407-817X; eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Галина Николаевна Чумакова, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5353-4610; eLibrary SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Dmitry O. Ivanov,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Rector, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Yuriy V. Petrenko, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Chief freelance neonatologist of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, Vice-Rector for National Projects and therapeutic work, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 1644-1394; e-mail: Klinika.spb@gpmu.org

Ludmila V. Tyrtova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of faculty pediatrics, Honored Doctor of the Russian Federation, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4417-1373; eLibrary SPIN: 2869-0568; e-mail: dr-tyrtova@yandex.ru

Liliya V. Ditkovskaya, MD, PhD, Associate Professor, Professor I.M. Voronsov Department of Childhood Diseases of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9407-817X; eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Galina N. Chumakova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5353-4610; eLibrary SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Алексей Сергеевич Оленев, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3289-4400; eLibrary SPIN: 6348-3466; e-mail: olenev.alse@yandex.ru

Наталия Васильевна Паршина, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-4212-1571; eLibrary SPIN: 9530-9348; e-mail: dr-parshinanv@yandex.ru

Ирина Владимировна Солодкова, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3559-6003; eLibrary SPIN: 7295-1721; e-mail: isolodkova@mail.ru

Ольга Ивановна Марьина, аспирант кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ПФ и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Aleksei S. Olenev, MD, PhD, Associate Professor, Department of faculty pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3289-4400; eLibrary SPIN: 6348-3466; e-mail: olenev.alse@yandex.ru

Natalia V. Parshina, MD, PhD, Associate Professor, Department of faculty pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-4212-1571; eLibrary SPIN: 9530-9348; e-mail: dr-parshinanv@yandex.ru

Irina V. Solodkova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of hospital pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3559-6003; eLibrary SPIN: 7295-1721; e-mail: isolodkova@mail.ru

Olga I. Maryina, Postgraduate Student, Professor I.M. Voronsov Department of Childhood Diseases, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5399-828X; eLibrary SPIN: 2329-6271; e-mail: olga210697@yandex.ru





ЭКО • ВЕКТОР

СЕРТИФИКАТ

319

Настоящим подтверждается, что

ОКСАНА БОРЩ

Успешно прошел(прошла) курс

ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

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

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

2020-10-23
Дата

С. А. Афонин

«Академия «Эко-Вектор»»

И. Г. Родин

Онлайн курсы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ «Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

Для молодых и опытных ученых

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15525-38

Половые отличия микробиома кишечника детей раннего возраста и их клиническое значение

В.В. Баринова [1], Д.О. Иванов [2], И.О. Буштырева [1], Т.Л. Боташева [3], В.В. Дудурич [4], Л.Г. Данилов [4]

[1] Клиника профессора Буштыревой, Ростов-на-Дону, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;
[4] Медико-генетический центр «Сербалаб», Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Многочисленные исследования микробиома кишечника показали его взаимосвязь с различными заболеваниями у детей. Однако роль такого фактора, как пол ребенка мало учитывается в этих работах.

Цель — выявить особенности состава микробиома кишечника детей в возрасте 1-го месяца жизни, рожденных через естественные родовые пути и находящихся на грудном вскармливании, в зависимости от пола ребенка.

Материалы и методы. В исследование были включены 103 ребенка в возрасте 4–6 нед. жизни (1-я группа — 46 девочек, 2-я группа — 57 мальчиков), обследованных в ООО «Клиника профессора Буштыревой» с 2019 по 2020 г. У всех детей взяли кал для проведения дальнейшего секвенирования 16S рРНК.

Результаты. При анализе данных секвенирования было выявлено, что у мальчиков доля бактерий рода *Erysipelatoclostridium*, предрасполагающих к развитию аллергических реакций и воспалительных заболеваний кишечника, была значимо выше, чем у девочек (12,52 и 0,2 % соответственно, $p = 0{,}020$). Доля бактерий рода *Lachnoclostridium*, высокие количества которых ассоциированы с устойчивостью к заболеваниям нервной системы, также значимо отличалась в группах мальчиков и девочек (0,01 и 5,78 % соответственно, $p = 0{,}046$). При анализе корреляционных матриц обнаружено, что коэффициент корреляционной адаптометрии в группе мальчиков был практически в 4 раза выше, чем у девочек (9,5 и 2,4 соответственно). При анализе заболеваемости детей до года было выявлено, что аллергии встречались практически в 3 раза чаще у мальчиков, чем у девочек (33,3 и 13 %). Эпизоды острых кишечных инфекций на 1-м году жизни зарегистрированы у 6 мальчиков и только у 1 девочки (10,5 и 2,2 %).

Выводы. У мальчиков в 1-й месяц жизни, рожденных через естественные родовые пути и находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с девочками, доля бактерий рода *Erysipelatoclostridium* в составе микробиома кишечника выше, что служит фактором риска развития аллергических реакций и воспалительных заболеваний кишечника. При этом доля бактерий рода *Lachnoclostridium*, наоборот, у девочек была в 5 раз больше, чем у мальчиков. Выявленные отличия могут быть использованы для подбора профилактической пробиотической терапии с учетом пола ребенка.

Ключевые слова: микробиом кишечника; половой диморфизм; неонатальный период; пол ребенка; аллергии; воспалительные заболевания кишечника.

Как цитировать

Баринова В.В., Иванов Д.О., Буштырева И.О., Боташева Т.Л., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. Половые отличия микробиома кишечника детей раннего возраста и их клиническое значение // Педиатр. 2024. Т. 15, № 5. С. 25–38. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15525-38

Рукопись получена: 15.08.2024 **Рукопись одобрена:** 20.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15525-38

Sexual differences of gut microbiome in infants and its clinical significance

Victoria V. Barinova [1], Dmitry O. Ivanov [2], Irina O. Bushtyreva [1], Tatyana L. Botasheva [3], Vasilisa V. Dudurich [4], Lavrentii G. Danilov [2]

[1] Professor Bushtyreva Clinic LLC, Rostov-on-Don, Russia;
[2] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[3] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
[4] Serbalab Medical-genetic center, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Numerous studies of the intestinal microbiome have shown its role in pathogenesis of diseases in children. However, the role of such a factor as the child's gender is little taken into account in these studies.

AIM: The purpose of this study to identify the features of the intestinal microbiome composition of children aged 1 month, born vaginally and breastfed, depending on the child's gender.

MATERIALS AND METHODS: the study included 103 children aged 4–6 weeks of life (group 1 — 46 girls, group 2 — 57 boys), examined at Professor Bushtyreva's Clinic LLC from 2019 to 2020, each of whom underwent stool sampling for further sequencing of 16S rRNA.

RESULTS: Results of 16s rRNA sequencing revealed that the proportion of *Erysipelatoclostridium* bacteria, that predispose to the development of allergic reactions and inflammatory bowel diseases, was significantly higher in boys than in girls (12.52 and 0.2% respectively, $p = 0.020$). The proportion of *Lachnoclostridium* bacteria, high amounts of which are associated with resistance to diseases of the nervous system, also differed significantly in the groups of boys and girls (0.01 and 5.78% respectively, $p = 0.046$). Analysis of correlation matrices revealed that the correlation adaptometry coefficient in the group of boys was almost 4 times higher than in girls (9.5 and 2.4 respectively). Analysis of morbidity in children under one year old revealed that allergies were almost 3 times more common in boys than in girls (33.3 and 13%). Episodes of acute intestinal infections in the first year of life were registered in 6 boys and only in 1 girl (10.5 and 2.2%).

CONCLUSIONS: In boys at 1st month of life, born vaginally and breastfed, compared to girls, the proportion of bacteria of the genus *Erysipelatoclostridium* in the intestinal microbiome is higher, that is a risk factor for the development of allergic reactions and inflammatory bowel diseases. At the same time, the proportion of bacteria of the genus *Lachnoclostridium*, on the contrary, was 5 times higher in girls than in boys. The revealed differences can be used to select preventive probiotic therapy taking into account the child's gender.

Keywords: intestinal microbiome; sexual dimorphism; neonatal period; sex of the child; allergic diseases; inflammatory bowel diseases.

To cite this article

Barinova VV, Ivanov DO, Bushtyreva IO, Botasheva TL, Dudurich VV, Danilov LG. Sexual differences of gut microbiome in infants and its clinical significance. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):25–38. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15525-38

Received: 15.08.2024 **Accepted:** 20.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Различные формы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта встречаются более чем у половины детей в возрасте до 6 мес. [17]. По данным Роспотребнадзора в нашей стране имеется тенденция роста заболеваемости кишечными инфекциями у детей от 0 до 17 лет в среднем на 6–7 % в год [4, 8]. Известно также, что многие соматические заболевания, такие как диабет, ожирение, аллергии, ассоциированы с изменениями микробиоты кишечника [22].

Желудочно-кишечный тракт человека — сложная экосистема, на формирование которой оказывает влияние множество различных факторов: способ родоразрешения, диета, климатические условия и зона проживания, состояние здоровья, перенесенные заболевания, стресс и др. [25]. Микробиом кишечника состоит из более чем 35 тыс. видов микроорганизмов, в основном являющихся представителями типов *Furmicutes* и *Bacteroidetes* [16]. Опубликованы данные о большом значении микробиоты при сахарном диабете и ожирении [22].

Формированию микробиоты в кишечнике детей предшествует внутриутробный период развития, когда функциональные особенности плода в значительной степени аранжированы воздействием иммунной, эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой системой матери, а также ее микробиотой. Эти воздействия также смодулированы полом вынашиваемого плода [1, 2, 9]. Очевидно, что в условиях ранее обнаруженных отличий в гормональном и биохимическом статусе женщин, вынашивающих плодов разного пола, будут формироваться предпосылки для отличий в составе микробиоты у плодов мужского и женского пола.

Понимание факторов, влияющих на состав кишечной микробиоты в неонатальном периоде с учетом фактора «пол ребенка», может служить важным потенциалом для изучения механизмов развития патологических состояний, что может способствовать эффективному прогнозированию, лечению и профилактике целого ряда заболеваний в педиатрической практике.

Исследование разнополых близнецов показало, что у новорожденных мужского пола был более высокий риск неонатальной смертности и заболеваемости, чем у их сиблингов женского пола, включая более высокий риск врожденных аномалий и респираторного дистресс-синдрома плода. Основополагающие механизмы этих событий до сих пор недостаточно изучены [31]. Но в основе этих явлений, очевидно, лежат особенности иммунного ответа и воспаление, вызываемое микробиотой кишечника, что было подтверждено в исследованиях, проведенных у недоношенных новорожденных [26].

Группа китайских ученых изучала микробиоту кишечника недоношенных детей, находящихся в отделении интенсивной терапии [13]. У недоношенных детей мужского и женского пола достоверно различались индексы В-разнообразия и состав микробиоты кишечника. К 3-й неделе жизни количество бифидобактерий доминировало в составе кишечной микробиоты независимо от пола ребенка, по сравнению со 2-й неделей жизни, что служит защитным адаптационным механизмом. Различия в составе микробиоты кишечника у новорожденных мальчиков и девочек особо ярко проявлялись на филогенетическом уровне микробных семейств. У мальчиков преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae*, в то время как у девочек — *Archangiaceae*, *Rhizobiaceae* и *Ruminococcaceae* на 1-й неделе жизни. На 2-й неделе жизни у девочек преобладали *Clostridiaceae*, *Enterococcaceae*, *Peptostreptococcaceae* и *Staphylococcaceae,* у мальчиков — *Bacteroidaceae*, *Muribaculaceae*, *Spirochaetaceae и Tannerellaceae*. На 3-й неделе жизни у девочек доминировали *Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Muribaculaceae*, *Peptostreptococcaceae и Rhodobacteraceae*, а у мальчиков — *Enterobacteriaceae*. К концу 1-го месяца жизни — у мальчиков доминировали *Muribaculaceae* и *Prevotellaceae*, у девочек — *Clostridiaceae, Enterococcaceae, Halomonadaceae, Pseudomonadaceae* и *Staphylococcaceae*.

Имеются данные, что у недоношенных мальчиков было более низкое альфа-разнообразие микробиоты кишечника после рождения, по сравнению с девочками. Именно у мальчиков доминировали представители порядка *Enterobacterales,* а бактерии из порядка *Clostridiates* были обнаружены в меньших концентрациях, чем у девочек [14].

На сегодняшний день известно о 4 фазах развития микробиома кишечника ребенка: 1-я фаза — от рождения до 2 нед. жизни характеризуется преобладанием *Streptococcus*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*; 2-я фаза — от 2 нед. жизни до момента введения прикорма, когда нарастает количество *Bacteroides*; 3-я — до момента завершения грудного вскармливания, когда наряду с ростом *Bacteroides* увеличивается и рост анаэробных грамположительных кокков; 4-я фаза характеризуется формированием «взрослого» типа микробиома кишечника и совпадает с завершением грудного вскармливания [10]. Дискутабельным остается вопрос, необходима ли вообще пробиотическая поддержка условно здоровым детям в первые 3 года жизни, и если необходима, то какими бактериальными препаратами, какими конкретными штаммами бактерий? Должны ли это быть только *Bifidobacterium* или другие роды микроорганизмов тоже допустимы, например, для профилактики исключительно аллергических реакций, кишечных инфекций? А также необходимо ли учитывать другие сопутствующие факторы (как, например, пол ребенка) для подбора пробиотической терапии?

В связи с вышеизложенным была сформулирована *цель настоящего исследования* — выявить особенности состава микробиома кишечника детей в возрасте 1-го месяца жизни, рожденных через естественные родовые пути

и находящихся на грудном вскармливании, в зависимости от пола ребенка для оптимизации пробиотической коррекции микробиоты кишечника у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 103 ребенка в возрасте 4–6 нед. жизни, обследованных в клинике профессора Буштыревой по Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 514н* с 2019 по 2020 г. У всех детей был взят кал для проведения дальнейшего секвенирования 16S рРНК. Все дети были рождены через естественные родовые пути в доношенном сроке беременности и находились на грудном вскармливании. По признаку половой принадлежности дети были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 46 девочек, во 2-ю группу — 57 мальчиков. Критерии включения в исследование: здоровые дети в возрасте 4–6 нед. жизни, рожденные в доношенном сроке беременности через естественные родовые пути, выписанные из родильного стационара на 2–3-е сутки после родов, находившиеся исключительно на грудном вскармливании. Критерии исключения: оперативное родоразрешение; преждевременные роды; искусственное или смешанное вскармливание ребенка; дети, рожденные от матерей с беременностью, протекавшей на фоне преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, задержки развития плода, тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологии; дети, находившиеся после родоразрешения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Законные представители заполняли информированное добровольное согласие на исследование. Локальный этический комитет клиники профессора Буштыревой одобрил проведение настоящего исследования (протокол № 13 от 15.01.2019).

После дефекации ребенка исследуемый материал брали из подгузника сухим стерильным зондом в пробирку со специальной стерильной транспортной средой. Использовали кал, полученный в день исследования естественным путем, без применения слабительных и клизм. При взятии кала необходимо было избегать касания стерильного зонда краев памперса, контакт зонда возможен был только непосредственно с каловыми массами с целью избежать контаминации микрофлорой окружающей среды.

Образец флоры помещали в пробирку Эппендорфа со специальной транспортной средой «транспортная среда с муколитиком» (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия), среда сохранялась при температуре 4 °С до выделения ДНК.

Тотальную ДНК выделяли из образцов кала, подвергнутых гомогенизации в лизирующем растворе. Гомогенизация проводилась вместе с шариками, с последующей экстракцией ДНК методом сорбентной колонки (Qiagen, Germantown, MD, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Библиотеки для секвенирования 16S рРНК готовили в соответствии с протоколом Illumina по подготовке 16S-метагеномных библиотек для секвенирования (Part #15044223 Rev. B). Наборы реагентов были приобретены у компании Illumina, Inc. (San Diego, CA, США). Для амплификации целевого фрагмента гена 16S рРНК с помощью рекомендованных праймеров для области V3–V4 использовали 5 нг общей ДНК на образец. Согласно стандартного рекомендованного количества циклов в протоколе Illumina, проводили 25 циклов полимеразной цепной реакции с использованием смеси KAPA HiFi HotStart ReadyMix (2×) (Roche Diagnostics, Цуг, Швейцария). Меньшее количество циклов нецелесообразно для применения в связи с тем, что образцы бывают с низкой концентрацией генетического материала. Далее для запуска секвенирования на платформе BGI использовали набор для конверсии библиотек Illumina MGIEasy Universal Library Conversion Kit (App-A).

Биоинформатическая обработка базы данных 16S рРНК была проведена с помощью собственного пайплана, реализованного на языках программирования R v.3.6 и Python3. На первом этапе обработки последовательности праймеров обрезали для парных прочтений, а прочтения, не содержащие последовательности праймеров, удаляли. Затем были удалены прочтения с плохим качеством (Phred score не менее 10) и короткие (не менее 200 п. н.), полученные данные обработаны с помощью конвейера DADA2 для выявления точных вариантов последовательностей [12]. После определения точных вариантов последовательностей прямые и обратные прочтения конкатенировали, а полученные последовательности использовали для таксономической классификации по методу Naive Bayes [23] с применением референсной базы данных SILVA v.138 [24]. Идентификация видов бактерий была проведена с использованием алгоритма точного совпадения в DADA2 по предварительно обработанным с помощью пользовательских скриптов соответствующим образом последовательностям SILVA v.138.

В процессе статистической обработки данных оценивали значения медианы и интерквартильного размаха [Q_1; Q_3], статистическую значимость результатов рассчитывали при доверительной вероятности 95 %; для сравнения групп использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок, непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Для статистической обработки данных использовали алгоритм «Деревья решений», или «Деревья классификации», а также ROC-анализ, дающий дополнительные инструменты для анализа построенных моделей и их верификации.

*Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.08.2017 № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».

Исходные признаки обрабатывали с помощью пакетов прикладных программ Statistica версии 14.0.0.15, Excel 2019, IBM SPSS27.0.0.1. Для нахождения решающих правил с помощью пакета SPSS применен алгоритм RANFOR (случайный лес) и Decision Tree (деревья решений), а также кросс-проверка. Для снижения размерности исходных параметров использовали модуль «Скрининг предикторов» пакета Statistica.

Для визуализации непараметрических корреляций применен пакет GVedit 2.39.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценку микробиоты кишечника проводили на таксономическом уровне родов микроорганизмов. Поскольку результат анализа микробиома кишечника представляют в процентном соотношении, а не в абсолютных величинах, анализировали долю каждого рода бактерий в общей массе микробиоты (в англоязычной литературе для обозначения доли бактерий существует термин relative abundance). Суммарно был выявлен 81 род микроорганизмов, из которых с использованием метода деревьев решений был идентифицирован 21 род, по доли которых в общей массе микробиоты различия между группами мальчиков и девочек были максимальными (табл. 1): *Rothia*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Eggerthella*, *Clostridium_sensu_stricto_1*, *Streptococcus*, *Erysipelatoclostridium*, *Flavonifractor*, *Lachnospira*, *Prevotella*, *Finegoldia*, *Sutterella*, *Pseudoscardovia*, *Alistipes*, *Escherichia/Schigella*, *Staphylococcus*, *Lachnoclostridium*, *Pseudocitrobacter1*, *Gemella*. Доля этих родов в микробиоме кишечника мальчиков и девочек представлена в табл. 2.

Пятью родами с самой высокой долей в микробиоме кишечника у девочек были *Bifidobacterium* (29,69 %), *Escherichia/Schigella* (16,41 %), *Clostridium_sensu_stricto_1* (7,43 %), *Streptococcus* (6,93 %) и *Lachnoclostridium* (5,78 %), у мальчиков — *Bifidobacterium* (27,02 %), *Escherichia/Schigella* (14,31 %), *Erysipelatoclostridium* (12,52 %), *Clostridium_sensu_stricto_1* (7,8 %) и *Streptococcus* (6,13 %). Примечательно, что у мальчиков доля *Erysipelatoclostridium* была значимо выше, чем у девочек (12,52 и 0,2 % соответственно, $p = 0,020$) (рис. 1, *a*). У мальчиков практически не были выявлены бактерии родов *Lachnoclostridium* и *Lachnospira* (0,01 и 0 %), в то время как у девочек они были обнаружены в небольших количествах (5,78 и 1,31 % соответственно). Доля бактерий рода *Lachnoclostridium* так же значимо отличалась в группах мальчиков и девочек (0,01 и 5,78 % соответственно, $p = 0,046$) (рис . 1, *b*).

Таблица 1. Роды микроорганизмов, выявленные методом деревьев решений, доли которых максимально отличалась между группами
Table 1. Genus of microorganisms identified by the decision tree method, the relative abundance of which differed the most between groups

Род микроорганизмов / Genus of microorganisms	Критерий Пирсона / Chi-square	*p*-value
Rothia	16,64496	0,001
Lactobacillus	18,11043	0,001
Veillonella	18,92314	0,002
Bifidobacterium	16,72718	0,002
Enterococcus	13,89382	0,008
Eggerthella	15,55554	0,008
Clostridium_sensu_stricto_1	15,33973	0,009
Streptococcus	12,27610	0,015
Erysipelatoclostridium	12,25234	0,016
Flavonifractor	10,33442	0,016
Lachnospira	5,15679	0,023
Prevotella	5,12175	0,024
Finegoldia	7,42573	0,024
Sutterella	10,64227	0,031
Pseudoscardovia	10,33442	0,035
Alistipes	6,64328	0,036
Escherichia/Schigella	11,81883	0,037
Staphylococcus	8,17489	0,043
Lachnoclostridium	6,14273	0,046
Pseudocitrobacter1	7,95767	0,047
Gemella	11,15131	0,048

Таблица 2. Средняя доля родов микроорганизмов, выявленных методом деревьев решений, которые максимально отличались между группами сравнения, медиана [Q_1; Q_3], %

Table 2. Mean relative abundance of microorganism genus identified by the decision tree method, which differed the most between groups, Median [Q_1; Q_3], %

Род микроорганизмов / Genus of microorganisms	Группа 1 (женский пол, *n* = 46) / group 1 (female sex, *n* = 46)	Группа 2 (мужской пол, *n* = 57) / group 2 (male sex, *n* = 57)	*p*-value
Alistipes	3,00 [1,93; 3,89]	0,38 [0,03; 0,74]	0,06
Bifidobacterium	29,69 [15,49; 39,41]	27,02 [17,35; 31,96]	0,35
Clostridium_sensu_stricto_1	7,43 [1,55; 17,43]	7,80 [0,09; 17,43]	0,40
Eggerthella	0,40 [0,07; 1,07]	0,52 [0,24; 1,17]	0,50
Enterococcus	3,98 [0,72; 5,61]	1,41 [0,37; 5,06]	0,21
Erysipelatoclostridium	0,20 [0,01; 1,61]	12,52 [1,01; 18,64]	0,02
Escherichia/Schigella	16,41 [4,22; 23,49]	14,31[3,90; 27,32]	0,82
Finegoldia	0,01 [0,00; 0,01]	0,07 [0,04; 0,15]	0,13
Flavonifractor	1,48 [1,13; 1,72]	5,96 [3,68; 8,54]	0,07
Gemella	0,04 [0,03; 0,11]	0,04 [0,03; 0,20]	0,48
Lachnoclostridium	5,78 [0,92; 10,54]	0,01 [0,01; 0,13	0,05
Lachnospira	1,31 [0,42; 2,12]	0	–
Lactobacillus	2,31 [0,60; 12,47]	2,43 [1,40; 5,82]	0,89
Prevotella	0,13 [0,04; 11,54]	0,03 [0,02; 11,14]	0,35
Pseudocitrobacter1	0,49 [0,36; 0,54]	0,13 [0,02; 0,23]	0,06
Pseudoscardovia	0,19 [0,04; 0,33]	0,56 [0,17; 1,21]	0,16
Rothia	0,79 [0,51; 0,92]	0,23 [0,04; 1,05]	0,07
Staphylococcus	0,52 [0,17; 1,24]	0,77 [0,23; 1,51]	0,51
Streptococcus	6,93 [1,92; 13,68]	6,13 [2,00; 16,64]	0,64
Sutterella	2,53 [0,68; 7,08]	5,77 [0,10; 6,99]	0,71
Veillonella	4,50 [1,31; 21,07]	2,43 [0,33; 14,51]	0,20

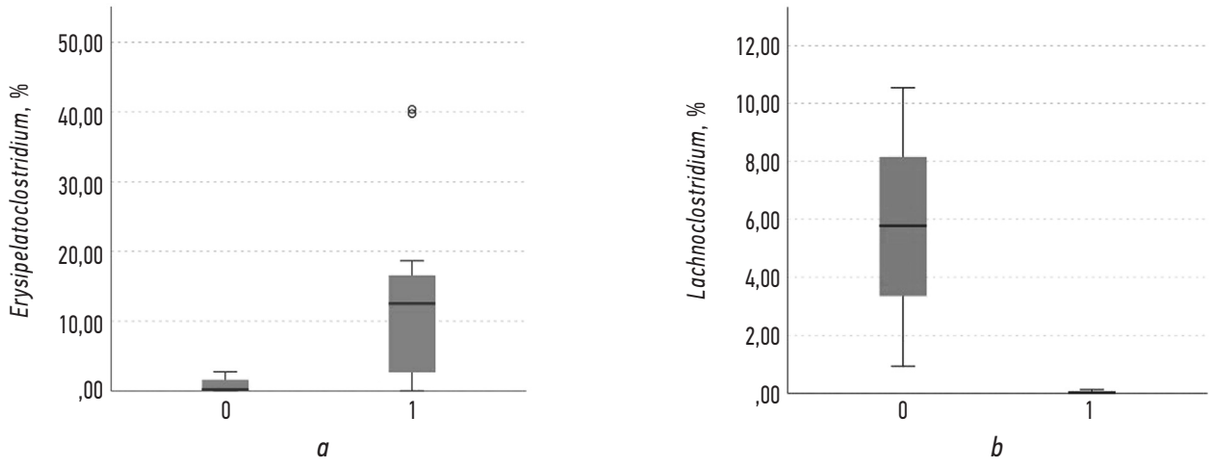


Рис. 1. Диаграмма размаха долей бактерий рода *Erysipelatoclostridium* (*a*) и *Lachnoclostridium* (*b*) в составе микробиоты кишечника девочек (0) и мальчиков (1). Жирная линия внутри обозначает медиану каждой группы, нижняя и верхняя часть прямоугольника — 25-й и 75-й процентили соответственно, «усы» — минимальное и максимальное значение, не являющееся экстремальным

Fig. 1. Range diagram of the relative abundance of bacteria of the genus *Erysipelatoclostridium* (*a*) and *Lachnoclostridium* (*b*) in the intestinal microbiota of girls (0) and boys (1). The thick line inside denotes the median of each group, the bottom and top of the box are the 25th and 75th percentiles, respectively. "Whiskers" is a minimum and maximum value that is not extreme

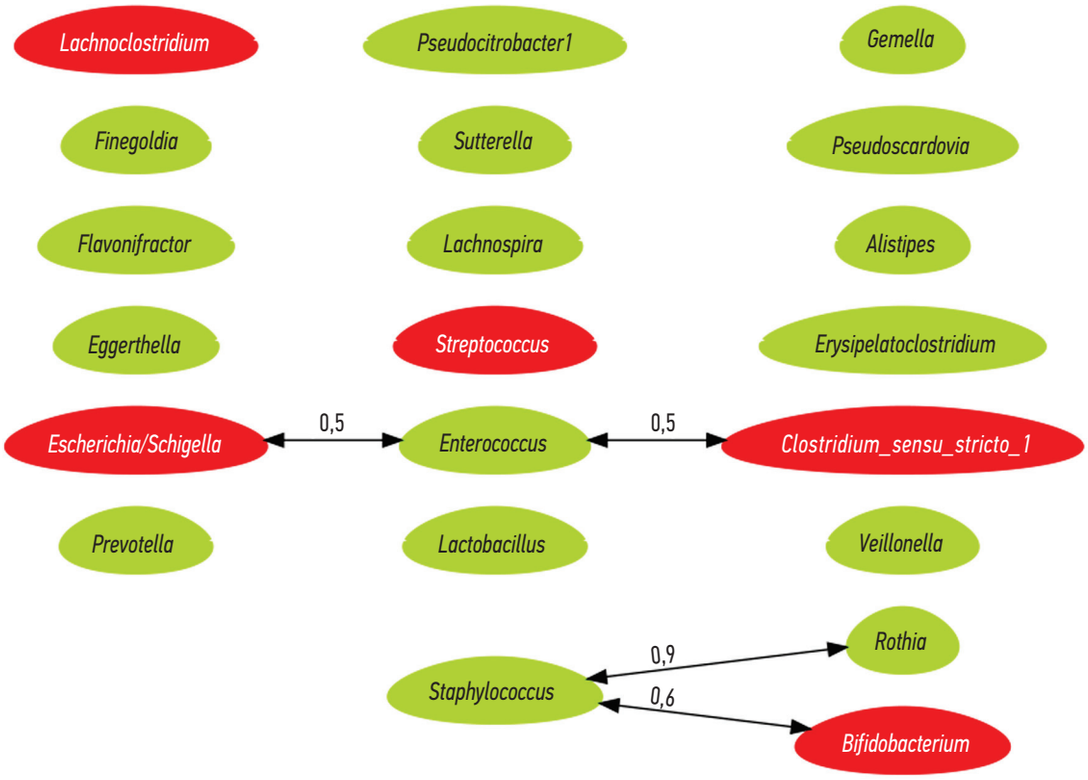


Рис. 2. Коррелограмма связей между родами бактерий, выделенных в результате секвенирования 16S рРНК, в микробиоме кишечника в 1-й группе (у девочек). Красным цветом показаны доминирующие в составе микробиома кишечника роды бактерий по их доле у девочек. Черные сплошные стрелки — положительные корреляции, цифра над стрелкой — сила корреляции

Fig. 2. Correlogram of relationships between bacterial genus isolated in 16S rRNA sequencing in the intestinal microbiome of girls in group 1. The dominant bacterial genus in the gut microbiome are shown in red color, based on their mean relative abundance in girls. The black solid directions indicate positive correlations, and the number above the arrow indicates the strength of the correlation

Для определения степени интеграции между изучаемыми родами бактерий в составе микробиома кишечника детей в обеих группах был проведен корреляционный анализ. Для удобства межгруппового сравнения при помощи метода корреляционной адаптометрии осуществляли суммарную оценку корреляционных весов в сопоставляемых группах. При увеличении адаптационной нагрузки или смене условий существования в изучаемой системе увеличивается число корреляций, их величина и знак между изучаемыми системами, в результате же успешной адаптации количество и сила этих связей снижается.

Коррелограммы представлены на рис. 2 и 3 соответственно для девочек и мальчиков. Все связи, показанные на рисунках, были статистически значимыми ($p \leqslant 0,05$). При анализе корреляционных матриц в группе девочек (рис. 3) обращает на себя внимание тот факт, что все связи были только положительными, что указывает на симбиотический тип взаимодействия между представленными на коррелограмме родами бактерий. Так, у *Bifidobacterium* была положительная связь средней силы с *Staphylococcus* (ρ = 0,6), у *Staphylococcus* — положительная сильная связь с бактериями рода *Rothia* (ρ = 0,9). У *Enterococcus* была положительная связь средней силы с бактериями родов *Escherichia/Schigella* и *Clostridium_sensu_stricto_1* (ρ = 0,5).

При анализе характера корреляций в группе мальчиков (рис. 3) обращает на себя внимание наличие как положительных, так и отрицательных связей. У *Bifidobacterium* были положительная связь средней силы с *Gemella* (ρ = 0,6) и сильная — с *Pseudoscardovia* (ρ = 0,7), слабая отрицательная связь с *Clostridium_sensu_stricto_1* (ρ = 0,2) и средней силы отрицательная связь с *Escherichia/Schigella* (ρ = 0,4). У *Clostridium_sensu_stricto_1* были сильная (ρ = 0,7) отрицательная связь с *Pseudoscardovia* и *Eggerthella* (ρ = 0,9), а также положительная связь средней силы с *Escherichia/Schigella* (ρ = 0,5) и *Streptococcus* (ρ = 0,4), положительная сильная с *Erysipelatoclostridium* (ρ = 0,8). У *Streptococcus* были отрицательная сильная связь с бактериями рода *Pseudoscardovia* (ρ = 0,9) и положительная связь средней силы с *Lactobacillus* (ρ = 0,5) и *Escherichia/Schigella* (ρ = 0,4). У бактерии рода *Rothia* были сильная положительная связь с *Lactobacillus* (ρ = 0,7) и связь средней силы — с *Escherichia/Schigella* (ρ = 0,5). У *Enterococcus* была положительная связь средней силы с *Veilonella* (ρ = 0,4) и *Eggerthella* (ρ = 0,6).

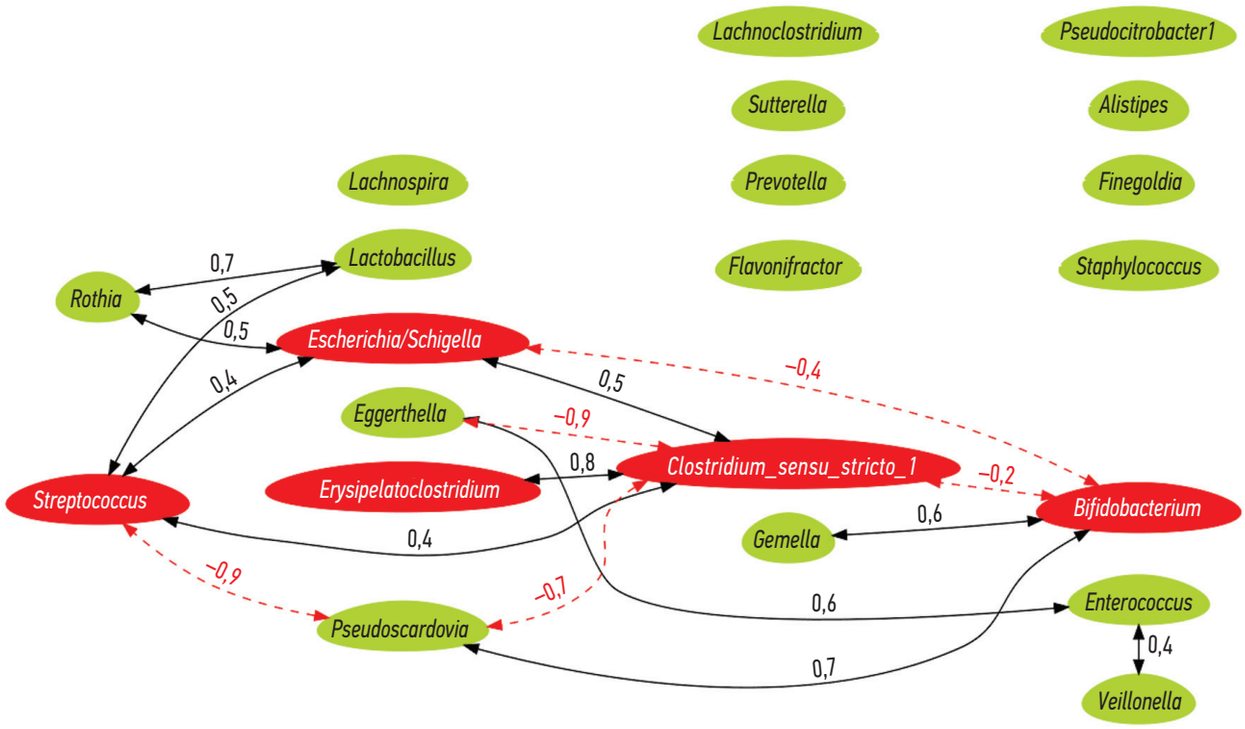


Рис. 3. Коррелограмма связей между родами бактерий, выделенных в результате секвенирования 16S рРНК, в микробиоме кишечника во 2-й группе (у мальчиков). Красным цветом отмечены доминирующие в составе микробиома кишечника роды бактерий по их доле у мальчиков. Черные сплошные стрелки — положительные корреляции, красные прерывистые стрелки — отрицательные корреляции, цифра над стрелкой — сила корреляции

Fig. 3. Correlogram of relationships between bacterial genera isolated in 16S rRNA sequencing in the intestinal microbiome in group 2 in boys . The dominant bacterial genus in the gut microbiome are shown in red color, based on their mean relative abundance in boys. Black solid arrows indicate positive correlations, red dashed arrows indicate negative correlations, and the number above the arrow indicates the strength of the correlation

Примечательно, что в структуре корреляционных матриц *Bifidobacterium*, преобладающих в составе микробиоты обеих групп и являющихся нормальными обитателями микробиоты кишечника у детей раннего возраста, нашли значимые отличия в зависимости от половой принадлежности детей: в группе девочек была зарегистрирована одна положительная связь средней силы между бактериями рода *Bifidobacterium* и *Staphylococcus*. *Bifidobacterium* — продуценты лактата и ацетата, участвуют в синтезе бутирата, чрезвычайно полезного для здоровья кишечной микробиоты. Учитывая положительную связь со стафилококками, можно предположить, что это были непатогенные виды стафилококков. У мальчиков степень интеграции *Bifidobacterium* с другими родами бактерий была выражена значительно сильнее, о чем свидетельствовало четырехкратное превалирование корреляций. Обнаружены также отрицательные обратные связи слабой силы с *Clostridium_sensu_stricto_1*, чьи высокие концентрации ассоциированы с аллергическими реакциями, и с *Escherichia/Schigella*, являющихся условно-патогенными. При этом более высокие показатели корреляций бактерий рода *Clostridium_sensu_stricto_1* в группе мальчиков, по сравнению с группой девочек (5 связей у мальчиков против 1 у девочек), свидетельствующие об их достаточно «агрессивном» поведении именно в группе мальчиков, демонстрируют их преобладание в составе микробиома и могут служить причиной подавления бактерий родов *Eggerthella, Pseudoscardovia* и *Bifidobacterium*.

В целом, микробиота кишечника мальчиков функционирует с более выраженным адаптационным напряжением, по сравнению с микробиотой девочек, о чем свидетельствует и коэффициент корреляционной адаптометрии: в группе мальчиков значение этого коэффициента составило 9,5, что было практически в 4 раза выше, чем в группе девочек, — 2,4.

Из 21 рода микроорганизмов методом деревьев решений были выделены 4 рода, которые максимально влияли на разделение между группами: *Eggerthella, Erysipelatoclostridium, Flavonifractor, Escherichia/Shigella*. Характерным для женского пола ребенка будет система неравенств (решающих правил): *Eggerthella* ⩽0,15419, *Erysipelatoclostridium* ⩽3.5103545 и *Flavonifractor* ⩽2,6856495, а также *Eggerthella* >0,15419 и *Escherichia/Shigella* ⩽1,4985. Система решающих правил, характерная для мужского пола ребенка: *Eggerthella* ⩽0,15419 и *Erysipelatoclostridium* >3,5103545, а также *Eggerthella* >0,15419 и *Escherichia/Shigella* >1,4985.

Таблица 3. Частота заболеваемости детей обследуемых групп на 1-м году жизни
Table 3. Morbidity rates in children of the study groups in the 1st year of life

Нозология / Nosology	Группа 1 (девочки, *n* = 46) / Group 1 (girls, *n* = 46)	Группа 2 (мальчики, *n* = 57) / Group 2 (boys, *n* = 57)
Аллергические заболевания / Allergic diseases	6 (13 %)	19 (33,3 %)
Эпизоды острых кишечных инфекций / Episodes of acute intestinal infections	1 (2,2 %)	6 (10,5 %)
Острые респираторные вирусные инфекции / Acute respiratory viral infections	12 (26,1 %)	14 (24,6 %)
Неврологическая патология / Neurological pathology	6 (13 %)	4 (7 %)

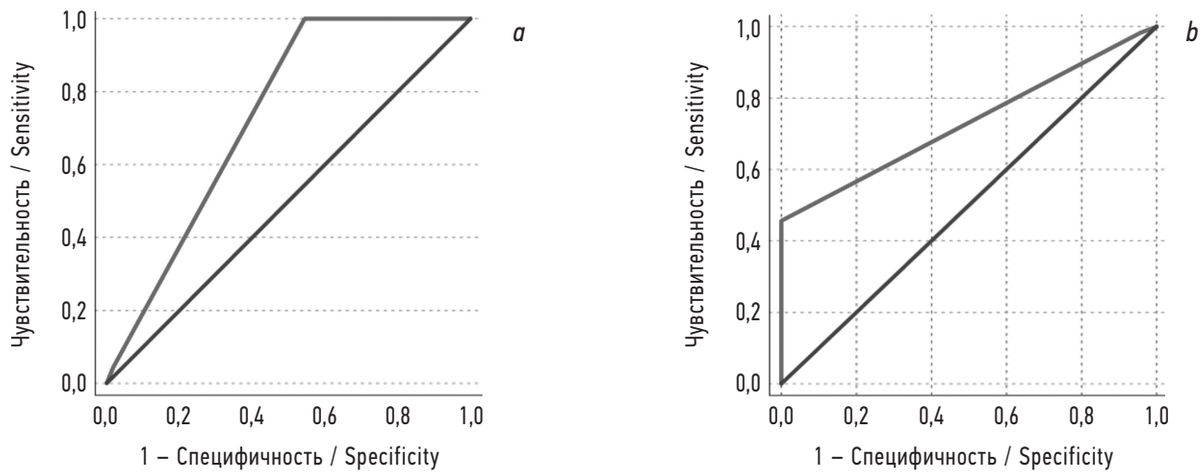


Рис. 4. ROC-кривая: *a* — для 1-й группы (девочки); *b* — для 2-й группы (мальчики). Верхняя линия — ROC-кривая, нижняя линия — опорная линия
Fig. 4. ROC curve: *a*, for the group 1 (girls); *b*, for the observation group 2 (boys). The top line is the ROC curve, the bottom line is the reference line

Площадь ROC-кривых для мужского и женского пола составила при этом 0,731 (рис. 4).

Каждый ребенок, принимавший участие в исследовании, продолжал наблюдение у педиатров клиники. До 1-го года жизни оценивали частоту тех или иных заболеваний, с которыми родители обращались за консультацией к педиатрам (табл. 3). Те или иные аллергические проявления встречали практически в 3 раза чаще у мальчиков, чем у девочек (33,3 и 13 % наблюдаемых соответственно). Эпизоды острых кишечных инфекций любой этиологии (и бактериальной, и вирусной) на 1-м году жизни зарегистрированы у 6 мальчиков и только у 1 девочки (10,5 и 2,2 % соответственно). Острые респираторные вирусные инфекции встречались одинаково часто среди детей наблюдаемых групп, как и не было существенной разницы между частотой неврологической патологии у сравниваемых групп (13 % у девочек и 7 % у мальчиков).

ОБСУЖДЕНИЕ

Примечательный факт анализа — значимо более высокая доля бактерий рода *Erysipelatoclostridium* у мальчиков, в отличие от девочек (12,52 и 0,2 % соответственно, $p = 0{,}020$). С внедрением технологии секвенирования нового поколения обнаружено большое количество родов бактерий, которые ранее не находились с помощью стандартных бактериологических культуральных методик, в связи с чем до конца их роль в развитии патологических состояний остается мало изученной. По немногочисленным данным литературы известно, что бактерии этого рода в высоких количествах характерны для пищевой аллергии у детей, в том числе аллергии на пшеницу [18]. Помимо этого, повышенные концентрации характерны для воспалительных заболеваний кишечника, а также диеты с высоким содержанием жиров [20, 32]. Интересен также тот факт, что количество *Erysipelatoclostridium* в составе кишечной микробиоты может увеличиваться в результате применения такой пищевой добавки, как динатриевая соль пирролохинолинхинона (PQQ), содержащегося в норме в бобовых, петрушке, шпинате, сельдерее и в некоторых витаминах, что может указывать на употребление матерями в пищу этих продуктов и витаминов [27]. Полученные данные свидетельствуют о том, что обнаружение бактерий рода *Erysipelatoclostridium* в микробиоме может служить ранним предиктором воспалительных заболеваний кишечника, аллергических реакций и метаболических

нарушений у мальчиков, что при условии своевременной коррекции позволит эти риски минимизировать.

Бактерии рода *Lachnoclostridium* были чаще выявлены у мальчиков, по сравнению с девочками, в очень низком количестве, а бактерии рода *Lachnospira* не зарегистрированы у мальчиков совсем. Известно, что высокие значения *Lachnoclostridium* в кишечном микробиоме ассоциированы с устойчивостью к заболеваниям нервной системы и психическим расстройствам [19], что может говорить о большей уязвимости мальчиков к этим заболеваниям. Что касается бактерий рода *Lachnospira,* то по данным одного из исследований, в методологической основе которого также лежал метод деревьев решений, бактерии этого рода считаются важными предикторами расстройств аутистического спектра [21], что свидетельствует о принадлежности девочек к группе риска по аутизму. Снижение количества *Lachnospira* у мальчиков может быть также ранним маркером развития аллергических реакций [28], что, в свою очередь, коррелирует с данными о высокой доле у мальчиков бактерий рода *Erysipelatoclostridium* по данным настоящего исследования.

При анализе корреляционных связей в группе мальчиков и девочек обращает на себя внимание интенсивность взаимодействия родов микроорганизмов друг с другом в кишечном микробиоме в зависимости от половых отличий. В группе девочек связей на порядок меньше, все они носят положительный характер, что свидетельствует о возможности существования симбиоза, направленного на поддержание гомеостаза. Для микробиома мальчиков характерен как симбиотический, так и антагонистический типы взаимодействия между различными родами бактерий. И если в группе девочек одни и те же бифидобактерии поддерживают симбиотический вариант сосуществования с другими родами бактерий, то в группе мальчиков они потенциально способны подавлять условно-патогенную микрофлору.

Данное предположение подтверждалось и при оценке коэффициента корреляционной адаптометрии, который у мальчиков оказался практически в 4 раза выше, чем у девочек (9,5 и 2,4 соответственно), что свидетельствовало о более выраженном напряжении функциональных подсистем детского организма, направленном на поддержание гомеостаза [3, 5–7].

Метод деревьев решений позволил выявить тот факт, что женский пол ассоциировался с невысокой долей бактерий родов *Eggerthella* (⩽0,154), *Erysipelatoclostridium* (⩽3,510) и *Flavonifractor* (⩽2,686). По данным литературы, высокие значения *Erysipelatoclostridium* и *Flavonifractor* ассоциированы с высоким риском аллергических реакций, высокие значения *Eggerthella* — с риском неврологических нарушений, депрессивных расстройств, ревматоидным артритом у взрослых и инсулинорезистентностью [11, 15, 29, 30], что говорит о низкой вероятности развития аллергических реакций и неврологических осложнений у девочек.

Следующим неравенством, характерным для микробиоты детей женского пола, было *Eggerthella* >0,15419 и *Escherichia/Shigella* ⩽1,4985, что может говорить о том, что даже в случае повышения доли бактерий рода *Eggerthella* в микробиоме кишечника девочек, воспалительный потенциал микробиоты, то есть вероятность наступления кишечных инфекций, ассоциированных с *Escherichia/Shigella,* был минимален.

Система решающих правил, характерная для мужского пола ребенка, — *Eggerthella* ⩽0,15419 и *Erysipelatoclostridium* >3,5103545, может быть потенциально интерпретирована как наличие высокого риска аллергических реакций при низких рисках заболеваний нервной системы у мальчиков. Второе неравенство, характерное для микробиоты кишечника мальчиков — *Eggerthella* >0,15419 и *Escherichia/Shigella* >1,4985, — косвенно свидетельствует о высоком потенциале микробиоты к развитию кишечных инфекций, а также о рисках неврологической патологии.

Дальнейшее клиническое наблюдение за детьми до года жизни показало, что аллергические заболевания действительно регистрировали чаще у мальчиков, чем у девочек (33,3 и 13 %), и потенциал микробиоты кишечника к развитию воспалительных реакций, а именно подверженность острым кишечным инфекциям была также выше у мальчиков, чем у девочек (10,5 и 2,2 % соответственно). Полученные клинические наблюдения могут быть объяснены различиями микробиоты кишечника детей в раннем возрасте: более высокая доля бактерий рода *Erysipelatoclostridium* у мальчиков, чем у девочек (12,52 и 0,2 % соответственно, $p = 0{,}020$) — это фактор риска развития разнообразных проявлений аллергий. Отсутствие бактерий рода *Lachnospira* у мальчиков также служит фактором, предрасполагающим к развитию аллергических реакций.

Общий воспалительный потенциал микробиоты кишечника был выше у мальчиков, чем у девочек, что также подтверждено клиническими наблюдениями: эпизоды острых кишечных инфекций у мальчиков на 1-м году жизни возникали чаще, чем у девочек. С одной стороны, это объясняется более высокими концентрациями провоспалительных родов бактерий *Escherichia/Shigella* у мальчиков по данным анализа с помощью деревьев решений (система неравенств *Eggerthella* >0,15419 и *Escherichia/Shigella* >1,4985 у мальчиков; и система неравенств *Eggerthella* >0,15419 и *Escherichia/Shigella* ⩽1,4985 у девочек). С другой стороны, больший воспалительный потенциал микробиоты можно объяснить и высоким количеством симбиотических и антагонистических связей между родами бактерий у мальчиков при проведении корреляционного анализа, большим «напряжением» всей экосистемы бактерий у мальчиков, по сравнению с девочками.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у мальчиков состояние микробного гомеостаза было обеспечено более высоким количеством положительных

и отрицательных связей между бактериями в кишечном микробиоме, по сравнению с девочками, что выражалось в четырехкратном превышении у них коэффициента корреляционной адаптометрии. При этом в течение 1-го года жизни острые кишечные инфекции у мальчиков встречались чаще, чем у девочек, что, по-видимому, указывает на необходимость привлечения большего количества связей между микробными подсистемами для поддержания гомеостаза.

Полученные данные могут быть применимы при разработке персонализированного подхода к пробиотической поддержке детей 1-го года жизни, с учетом пола в том числе.

ВЫВОДЫ

1. При изучении влияния половых отличий на состав микробиома кишечника детей в возрасте 1-го месяца жизни, рожденных через естественные родовые пути и находящихся на грудном вскармливании, выявлено, что у мальчиков доля бактерий рода *Erysipelatoclostridium* была значимо выше, чем у девочек (12,52 и 0,2 % соответственно, $p = 0{,}020$), а доля бактерий рода *Lachnoclostridium* была выше у девочек, по сравнению с мальчиками (5,78 и 0,01 % соответственно, $p = 0{,}046$).

2. При проведении корреляционного анализа обнаружено, что у мальчиков состояние микробного гомеостаза было обеспечено более высоким количеством положительных и отрицательных связей между бактериями в кишечном микробиоме, по сравнению с девочками, что выражалось в четырехкратном превышении у них коэффициента корреляционной адаптометрии.

3. Анализ методом «деревья решений» показал, что для мальчиков в составе микробиоты кишечника характерны высокие количества бактерий родов *Erysipelatoclostridium* и *Escherichia/Shigella*, а для девочек, наоборот, низкое количество бактерий этих родов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день не так много научных работ посвящено половым отличиям в микробиоте кишечника у детей раннего возраста. Тем не менее эти уникальные данные могли бы быть очень важны для подбора персонализированной терапии дисбиотических состояний у детей с учетом пола, а также для профилактики заболеваний.

Половые отличия микробиоты кишечника в постнатальной жизни могут быть факторами риска развития соматических заболеваний, аллергических реакций, включая аутоиммунные и метаболические болезни в периоде взрослой жизни. Нельзя игнорировать пол как предрасполагающий фактор развития тех или иных нарушений состояния здоровья в постнатальной жизни, в том числе и с позиции формирования микробиома кишечника.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Получено информированное согласие законных представителей пациентов на участие в исследовании.

ADDITIONAL INFO

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боташева Т.Л., Андреева В.О., Рымашевский А.Н., и др. Роль половой принадлежности плода в патогенезе гестационного сахарного диабета и акушерских осложнений // Акушерство и гинекология. 2022. № 9. С. 33–41. EDN: EUEXNL doi: 10.18565/aig.2022.9.33-41

2. Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., Фабрикант А.Д., и др. Особенности гликемического статуса, про- и контринсулярных факторов у беременных с гестационным сахарным диабетом в зависимости от половой принадлежности плода // Главный врач Юга России. 2022. № 1. С. 6–9. EDN: OGMFOJ

3. Горбань А.Н., Манчук В.Т., Петушкова Е.В. Динамика корреляций между физиологическими параметрами при адаптации и эколого-эволюционный принцип полифакториальности. В кн.: Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. Ленинград: Гидрометеоиздат. 1987. С. 187–198.

4. Печкуров Д.В., Турти Т.В., Беляева И.А., Тяжева А.А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 4. С. 377–383. EDN: WQSIPF doi: 10.15690/pf.v13i4.1611

5. Покидышева Л.И., Игнатова И.А. Корреляционная адаптометрия и метод главных компонент в оценке адаптационных возможностей иммунной системы // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2011. Т. 10, № 1. С. 152–157. EDN: NDOSQZ

6. Светличная Г.Н., Смирнова Е.В., Покидышева Л.И. Корреляционная адаптометрия как метод оценки кардиоваскулярного и респираторного взаимодействия // Физиология человека. 1997. Т. 23, № 3. С. 58–62. EDN: TIKWUZ

7. Седов К.Р., Горбань А.Н., Петушкова Е.В., и др. Корреляционная адаптометрия как метод диспансеризации населения // Вестник АМН СССР. 1988. № 10. С. 69–75. EDN: RBHXEH

8. Усенко Д.В., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13, № 3. С. 12–20. EDN: SHWORB

9. Фабрикант А.Д., Боташева Т.Л., Рымашевский А.Н., и др. Значимость половой принадлежности плода в структуре акушерской патологии у беременных с гестационным сахарным диабетом // Медицинский вестник Юга России. 2021. Т. 12, № 4. С. 20–26. EDN: ORJWJZ doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-20-26

10. Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Папышева О.В., Борзакова С.Н. Микробиота и здоровье ребенка: задачи медицинской практики // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. Т. 67, № 1. С. 5–13. EDN: AVAIOP doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-5-13

11. Balakrishnan B., Luckey D., Wright K., et al. Eggerthella lenta augments preclinical autoantibody production and metabolic shift mimicking senescence in arthritis // Sci Adv. 2023. Vol. 9, N 35. ID eadg1129. doi: 10.1126/sciadv.adg1129

12. Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J., et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data // Nat Methods. 2016. Vol. 13. P. 581–583. doi: 10.1038/nmeth.3869

13. Chen J., Li H., Maas K., et al. Sex-specific gut microbiome profiles among preterm infants during the neonatal intensive care hospitalization // Interdiscip Nurs Res. 2022. Vol. 1, N 1. P. 6–13. doi: 10.1097/NR9.0000000000000004

14. Cong X., Xu W., Janton S., et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: impacts of feeding and gender // PloS One. 2016. Vol. 11. ID e0152751. doi: 10.1371/journal.pone.0152751

15. Gao M., Wang J., Liu P., et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // Transl Psychiatry. 2023. Vol. 13, N 1. ID 379. doi: 10.1038/s41398-023-02670-5

16. Gupta V.K., Paul S., Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity // Front Microbiol. 2017. Vol. 8. ID 1162. doi: 10.3389/fmicb.2017.01162

17. Iacono G., Merolla R., D'Amico D., et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study // Dig Liver Dis. 2005. Vol. 37, N 6. P. 432–438. doi: 10.1016/j.dld.2005.01.009

18. Kanchongkittiphon W., Nopnipa S., Mathuranyanon R., et al. Characterization of gut microbiome profile in children with confirmed wheat allergy // Asian Pac J Allergy Immunol. 2024. doi: 10.12932/AP-080623-1626

19. Manchia M., Paribello P., Pisanu C., et al. A pilot interaction analysis of gut microbiota and peripheral markers of aging in severe psychiatric disorders: a role for Lachnoclostridium? // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 24. ID 17618. doi: 10.3390/ijms242417618

20. Ning L., Zhou Y.-L., Sun H., et al. Microbiome and metabolome features in inflammatory bowel disease via multi-omics integration analyses across cohorts // Nat Commun. 2023. Vol. 14, N 1. ID 7135. doi: 10.1038/s41467-023-42788-0

21. Olaguez-Gonzalez J.M., Chairez I., Breton-Deval L., Alfaro-Ponce M. Machine learning algorithms applied to predict autism spectrum disorder based on gut microbiome composition // Biomedicines. 2023. Vol. 11, N 10. ID 2633. doi: 10.3390/biomedicines11102633

22. Patterson E., Ryan P.M., Cryan J.F., et al. Gut microbiota, obesity and diabetes // Postgrad Med J. 2016. Vol. 92, N 1087. P. 286–300. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133285

23. Qiong W., Garrity M.G., Tiedje M.J., Cole R.J. Naïve Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy // Appl Environ Microbiol. 2007. Vol. 73, N 16. P. 5261–5267. doi: 10.1128/AEM.00062-07

24. Quast C., Pruesse E., Yilmaz P., et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: Improved data processing and web-based tools // Nucleic Acids Res. 2013. Vol. 41, N D1. P. D590–D596. doi: 10.1093/nar/gks1219

25. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M., et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases // Microorganisms. 2019. Vol. 7, N 1. ID 14. doi: 10.3390/microorganisms7010014

26. Seki D., Mayer M., Hausmann B., et al. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage // Cell Host Microbe. 2021. Vol. 29, N 10. P. 1558–1572.e6. doi: 10.1016/j.chom.2021.08.004

27. Shao D., Liu L., Tong H., Shi S. Dietary pyrroloquinoline quinone improvement of the antioxidant capacity of laying hens and eggs are linked to the alteration of Nrf2/HO-1 pathway and gut microbiota // Food Chem X. 2023. Vol. 20. ID 101021. doi: 10.1016/j.fochx.2023.101021

28. Simonyté Sjödin K., Hammarström M.-L., Rydén P., et al. Temporal and long-term gut microbiota variation in allergic disease: A prospective study from infancy to school age // Allergy. 2019. Vol. 74, N 1. P. 176–185. doi: 10.1111/all.13485

29. Wang Y., Hou J., Tsui J.C.-C., et al. Unique gut microbiome signatures among adult patients with moderate to severe atopic dermatitis in Southern Chinese // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 16. ID 12856. doi: 10.3390/ijms241612856

30. Zhang B., Zhang X., Luo Z., et al. Microbiome and metabolome dysbiosis analysis in impaired glucose tolerance for the prediction of progression to diabetes mellitus // J Genet Genomics. 2023. Vol. 51, N 1. P. 75–86. doi: 10.1016/j.jgg.2023.08.005

31. Zhao D., Zou L., Lei X., Zhang Y. Gender differences in infant mortality and neonatal morbidity in mixed-gender twins // Sci Rep. 2017. Vol. 7, N 1. ID 8736. doi: 10.1038/s41598-017-08951-6

32. Zhu X., Cai J., Wang Y., et al. A high-fat diet increases the characteristics of gut microbial composition and the intestinal damage associated with non-alcoholic fatty liver disease // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, N 23. ID 16733. doi: 10.3390/ijms242316733

REFERENCES

1. Botasheva TL, Andreeva VO, Rymashevskiy AN, et al. The role of fetal gender in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus and obstetric complications. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;(9):33–41. EDN: EUEXNL doi: 10.18565/aig.2022.9.33-41

2. Botasheva TL, Rymashevsky AN, Fabrikant AD, et al. Features of the glycemic status, pro- and contrinsular factors in pregnant women with gestational diabetes mellitus, depending on the gender of the fetus. *Glavnyi vrach Uga Russia*. 2022;(1):6–9. EDN: OGMFOJ

3. Gorban AN, Manchuk VT, Petushkova EV. Dynamics of correlations between physiological parameters during adaptation and ecological-evolutionary principle of polyfactoriality. In: *Problems of ecological monitoring and modeling of ecosystems*. Leningrad: Gosmeteoizdat, 1987. P. 187–198. (In Russ.)

4. Pechkurov DV, Turti TV, Belyaeva IA, Tjazheva AA. Intestinal microflora in children: from formation disturbances prophylaxis to preventing non-infectious diseases. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(4):377–381. EDN: WQSIPF doi: 10.15690/pf.v13i4.1611

5. Pokidysheva LI, Ignatova IA. Correlative adaptometry and the principal component method in estimation of adaptative opportunities of immune system. *System analysis and control in biomedical systems*. 2011;10(1):152–157. EDN: NDOSQZ

6. Svetlichnaya GN, Smirnova EV, Pokidysheva LI. Correlation adaptometry as a method of assessment of cardiovascular and respiratory interaction. *Human Physiology*. 1997;23(3):58–62. EDN: TIKWUZ (In Russ.)

7. Sedov KR, Gorban AN, Petushkova EV, et al. Correlation adaptometry as a method of population dispenserization. *Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences*. 1988;(10):69–75. EDN: RBHXEH (In Russ.)

8. Usenko DV, Ploskireva AA, Gorelov AV. Children acute enteric infections in paediatrician practice: possibilities of diagnostics and therapy. *Current pediatrics (Moscow)*. 2014;13(3):12–20. EDN: SHWORB

9. Fabrikant AD, Botasheva TI, Rymashevsky AN, et al. The fetus gender value in the structure of obstetric pathology in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(4):20–26. EDN: ORJWJZ doi: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-20-26

10. Kharitonova LA, Grigoriev KI, Papysheva OV, Borzakova SN. Microbiota and child health: objectives of medical practice. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2022;67(1):5–13. EDN: AVAIOP doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-1-5-13

11. Balakrishnan B, Luckey D, Wright K, et al. Eggerthella lenta augments preclinical autoantibody production and metabolic shift mimicking senescence in arthritis. *Sci Adv*. 2023;9(35):eadg1129. doi: 10.1126/sciadv.adg1129

12. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*. 2016;13:581–583. doi: 10.1038/nmeth.3869

13. Chen J, Li H, Maas K, et al. Sex-specific gut microbiome profiles among preterm infants during the neonatal intensive care hospitalization. *Interdiscip Nurs Res*. 2022;1(1):6–13. doi: 10.1097/NR9.0000000000000004

14. Cong X, Xu W, Janton S, et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: impacts of feeding and gender. *PloS One*. 2016;11:e0152751. doi: 10.1371/journal.pone.0152751

15. Gao M, Wang J, Liu P, et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):379. doi: 10.1038/s41398-023-02670-5

16. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol*. 2017;8:1162. doi: 10.3389/fmicb.2017.01162

17. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. 2005;37(6):432–438. doi: 10.1016/j.dld.2005.01.009

18. Kanchongkittiphon W, Nopnipa S, Mathuranyanon R, et al. Characterization of gut microbiome profile in children with confirmed wheat allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2024. doi: 10.12932/AP-080623-1626

19. Manchia M, Paribello P, Pisanu C, et al. A pilot interaction analysis of gut microbiota and peripheral markers of aging in severe psychiatric disorders: a role for Lachnoclostridium? *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17618. doi: 10.3390/ijms242417618

20. Ning L, Zhou Y-L, Sun H, et al. Microbiome and metabolome features in inflammatory bowel disease via multi-omics integration analyses across cohorts. *Nat Commun*. 2023;14(1):7135. doi: 10.1038/s41467-023-42788-0

21. Olaguez-Gonzalez JM, Chairez I, Breton-Deval L, Alfaro-Ponce M. Machine learning algorithms applied to predict autism spectrum disorder based on gut microbiome composition. *Biomedicines*. 2023;11(10):2633. doi: 10.3390/biomedicines11102633

22. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2016;92(1087):286–300. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133285

23. Qiong W, Garrity MG, Tiedje MJ, Cole RJ. Naïve Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(16):5261–5267. doi: 10.1128/AEM.00062-07

24. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: Improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(D1):D590–D596. doi: 10.1093/nar/gks1219

25. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014

26. Seki D, Mayer M, Hausmann B, et al. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host Microbe*. 2021;29(10):1558–1572.e6. doi: 10.1016/j.chom.2021.08.004

27. Shao D, Liu L, Tong H, Shi S. Dietary pyrroloquinoline quinone improvement of the antioxidant capacity of laying hens and eggs are linked to the alteration of Nrf2/HO-1 pathway and gut microbiota. *Food Chem X*. 2023;20:101021. doi: 10.1016/j.fochx.2023.101021

28. Simonyté Sjödin K, Hammarström M-L, Rydén P, et al. Temporal and long-term gut microbiota variation in allergic disease: A prospective study from infancy to school age. *Allergy*. 2019;74(1):176–185. doi: 10.1111/all.13485

29. Wang Y, Hou J, Tsui JC-C, et al. Unique gut microbiome signatures among adult patients with moderate to severe atopic dermatitis in Southern Chinese. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12856. doi: 10.3390/ijms241612856

30. Zhang B, Zhang X, Luo Z, et al. Microbiome and metabolome dysbiosis analysis in impaired glucose tolerance for the prediction

of progression to diabetes mellitus. *J Genet Genomics*. 2023;51(1):75–86. doi: 10.1016/j.jgg.2023.08.005

31. Zhao D, Zou L, Lei X, Zhang Y. Gender differences in infant mortality and neonatal morbidity in mixed-gender twins. *Sci Rep*. 2017;7(1):8736. doi: 10.1038/s41598-017-08951-6

32. Zhu X, Cai J, Wang Y, et al. A high-fat diet increases the characteristics of gut microbial composition and the intestinal damage associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):16733. doi: 10.3390/ijms242316733

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Владиславовна Баринова,** канд. мед. наук, заместитель директора, врач акушер-гинеколог, ООО «Клиника профессора Буштыревой»; адрес: Россия, 344011, Ростов-на-Дону, пер. Соборный, д. 58/7; ORCID: 0000-0002-8584-7096; eLibrary SPIN: 5068-0680; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Ирина Олеговна Буштырева, д-р мед. наук, профессор, директор, ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-9296-2271; eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

Татьяна Леонидовна Боташева, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-5136-1752; eLibrary SPIN: 3341-2928; e-mail: t_botasheva@mail.ru

Василиса Валерьевна Дудурич, руководитель отдела метагеномных исследований, Медико-генетический центр «Сербалаб», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6271-5218; e-mail: vasilisadudurich@yandex.ru

Лаврентий Глебович Данилов, биоинформатик лаборатории, Медико-генетический центр «Сербалаб», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4479-3095; eLibrary SPIN: 7424-8745; e-mail: lavrentydanilov@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Victoria V. Barinova,** MD, PhD, Deputy Director, obstetrician-gynecologist, Professor Bushtyreva Clinic LLC; address: 58/7 Sobornyi lane, Rostov-on-Don, 344011, Russia; ORCID: 0000-0002-8584-7096; eLibrary SPIN: 5068-0680; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Rector, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Irina O. Bushtyreva, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Director, Professor Bushyreva Clinic LLC, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-9296-2271; eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

Tatyana L. Botasheva, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Obstetrics and Gynecology Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-5136-1752; eLibrary SPIN: 3341-2928; e-mail: t_botasheva@mail.ru

Vasilisa V. Dudurich, Head of the Department of Metagenomic Research, Medical-genetic center "Serbalab", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6271-5218; e-mail: vasilisadudurich@yandex.ru

Lavrentii G. Danilov, bioinformatician of the laboratory, Medical-genetic center "Serbalab", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4479-3095; eLibrary SPIN: 7424-8745; e-mail: lavrentydanilov@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15539-47

Токсокароз у детей: нерешенные вопросы клиники, диагностики и лечения

П.А. Александров [1], Н.В. Лавров [2, 3], А.Р. Искалиева [2]

[1] Медицинский центр «О-Три» (ООО «Лечебно-профилактический центр Санкт-Петербургского института восстановительной медицины и реабилитации»), Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Токсокароз — широко распространенная зоонозная паразитарная инвазия с фекально-оральным механизмом передачи, протекающая у человека исключительно в форме тканевого паразитирования личиночной стадии *Toxocara* spp. (биологический тупик) и проявляющаяся в виде токсико-аллергических реакций различной степени выраженности и полиорганных поражений в зависимости от численности и локализации паразитов. Чаще всего наблюдается у детей в силу регулярного контакта с почвой во время игр в общественных парках и на детских площадках, зараженных яйцами токсокар. Заболевание имеет склонность к длительному рецидивирующему течению. Не вызывает сомнения существование клинически манифестного токсокароза, проявляющегося лихорадкой, непродуктивным кашлем, высыпаниями аллергического характера и гиперэозинофилией в сочетании с высоким титром антител к токсокарам. Однако до сих пор имеются противоречивые данные по влиянию серопозитивности с низкими коэффициентами по токсокарозу на общее состояние детей при отсутствии значимого повышения уровня эозинофилов периферической крови, то есть так называемого «токсокароносительства». Ввиду увеличения доли детей с повышенным аллергенным фоном, кожными заболеваниями, а также с заболеваниями иммунной системы актуализация представлений о малоинтенсивной инвазии токсокарами становится важной задачей практического здравоохранения. В статье приведен обзор литературных данных по проблеме выявления и клинико-лабораторной оценки течения токсокароза и токсокароносительства, влияния этих состояний на здоровье и преморбидный фон у детей, в том числе с низкими значениями уровня специфических антител, а также широкой вариабельности выбора средств этиотропной терапии.

Ключевые слова: паразитарная инвазия; токсокароз; токсокароносительство; кашель; сыпь; эозинофилия; диагностика; антитела.

Как цитировать

Александров П.А., Лавров Н.В., Искалиева А.Р. Токсокароз у детей: нерешенные вопросы клиники, диагностики и лечения // Педиатр. 2024. Т. 15, № 5. С. 39–47. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15539-47

Рукопись получена: 15.08.2024 **Рукопись одобрена:** 23.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15539-47

Toxocarosis in children: unresolved issues of clinic, diagnosis and treatment

Pavel A. Aleksandrov [1], Nikanor V. Lavrov [2, 3], Adelia R. Iskalieva [2]

[1] O-Tri Medical Center (Treatment and Preventive Center of the St. Petersburg Institute of Restorative Medicine and Rehabilitation OOO (limited liability company), Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[3] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Toxocariasis is a widespread zoonotic parasitic invasion, with a fecal-oral transmission mechanism, occurring in humans exclusively in the form of tissue parasitism of the larval stage of *Toxocara* spp. (biological dead end) and manifests itself in the form of toxic-allergic reactions of varying severity and multiple organ lesions, that depends on the number and location of the parasites. It is more common for children due to regular contact with soil when they play in public parks and playgrounds contaminated with *Toxocara* eggs, that have tendency to a long-term relapsing course. There is no doubt about the existence of clinical manifest toxocariasis, which is manifested by fever, nonproductive cough, allergic rashes and hypereosinophilia in combination with a high level of antibodies to toxocariasis, however, there are still conflicting data on the impact on the general health of children who are seropositive for toxocariasis with low coefficients, in the absence of a significant increase in the level of peripheral blood eosinophils, i.e. the so-called "toxocara carrier". It is an important task in practical healthcare to update the concept of low-intensity, because of increasing number of children with immune-related disorders, increased allergenic background, and skin diseases. Toxocara infestation. The article provides literature review of the problem of identifying, clinical and laboratory assessment of the course of toxocariasis and toxocara carriage, the impact of these conditions on the health and premorbid background of children, including children with low level of specific antibodies, and big choice of etiotropic therapy.

Keywords: parasitic infestation; toxocariasis; toxocara carriage; cough; rash; eosinophilia; diagnosis; antibody titers.

To cite this article

Aleksandrov PA, Lavrov NV, Iskalieva AR. Cerebral edema and cognitive dysfunction: pathophysiological interconnections in diabetic ketoacidosis in childhood. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):39–47. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15539-47

Received: 15.08.2024 **Accepted:** 23.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Токсокароз — убиквитарное заболевание [9], вызываемое паразитированием в тканях человека личиночной стадии зоонозных паразитов семейства *Anisakidae*, рода *Toxocara* (от греч. *toxon* — стрела, *cara* — голова) [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения и Центры по контролю заболеваемости относят токсокароз к основным гельминтозам, приоритетным для общественного здравоохранения. Преимущественную нагрузку на здравоохранение токсокароз оказывает в странах с низким и средним уровнем доходов [6, 14, 16, 27]. Уровни глобальной серологической распространенности токсокар колеблются от 2 до 37 % в различных регионах Азии, США и Европы с пиковыми показателями до 85 % в некоторых сельских тропических регионах, однако уровни истинной заболеваемости могут быть гораздо выше общепринятых показателей [2, 9, 18]. В последнее время наблюдается увеличение распространенности заболевания, что предположительно можно объяснить возросшим желанием населения заводить домашних питомцев и тесным контактом с ними [13, 18, 20, 26].

Основной вид, имеющий эпидемиологическое значение в развитии патологии человека по всему миру, — это *Toxocara canis* (собачья нематода), менее значимый вид представлен *Toxocara cati* (кошачья нематода) [2, 6, 18, 19, 26]. Соотношение случаев токсокароза у людей, вызванное этими видами нематод, составляет 67 и 33 % соответственно [8]. Другие зоонозные виды (например, *Toxocara vitulorum*, *Toxocara leonina*, *Toxocara malaysiensis*, *Toxocara pteropodis* и др.) имеют патогенный потенциал, однако их роль в заболевании людей ограничена и, по-видимому, эти виды не представляют глобальной опасности [21, 28].

Половозрелые токсокары паразитируют в кишечнике животных семейства псовых, кошачьих, где откладывают большое количество яиц в сутки (например, до 200 тыс. у собак) [2, 8, 11, 19].

Заражение человека происходит в результате проглатывания яиц токсокар при несоблюдении правил личной гигиены (немытые руки перед едой, облизывание пальцев, предметов, контакт с шерстью животных и т. д.), употреблении контаминированной пищи и воды, в редких случаях при употреблении сырого или недостаточно проваренного мяса и печени, содержащих личинки токсокар [18, 19]. Считается, что дети подвергаются более высокому риску заражения токсокарозом вследствие поведенческих факторов, таких как игры в загрязненных песочницах, геофагия, онихофагия и тесный контакт с домашними питомцами [16, 18]. Значимую роль в распространении токсокароза могут играть тараканы, поедающие значительное количество яиц паразита с выделением их в окружающую среду в неизменном виде [8]. В большинстве случаев фактором риска заражения выступает почва, особенно в общественных местах для выгула домашних животных; то есть роль места жительства не так важна — часто заболевание регистрируется и в городской местности [18, 22]. Оптимальная температура для развития яиц токсокар в почве составляет 20–30 °C с достаточной влажностью, тогда как температура ниже10 °C или выше 37 °C и пересушенная почва губительны для них. Срок развития личинки в яйце до инвазионного состояния 15–20 дней с длительным сохранением жизнеспособности [2, 7, 8, 13, 14, 26, 27].

После проникновения в организм человека личинки токсокар мигрируют в различные органы, сохраняясь в них много лет в личиночной стадии (то есть человек выступает в качестве паратенического хозяина), используют продвинутый механизм взаимодействия с иммунной системой [14] и вызывают в зависимости от локализации, численности паразитов и свойств макроорганизма разнообразные ответные реакции [6, 18, 19]. В основном, это сухой кашель, гиперреактивность дыхательных путей, крапивница. Есть ряд сообщений о взаимосвязи токсокароза и развитии бронхиальной астмы [23, 25, 26, 29]. Однако подавляющее большинство инвазий протекает бессимптомно (как считалось длительное время) [19] или с развитием неспецифических проявлений (таких как общая повышенная аллергизация, нарушения иммуногенеза при проведении профилактических прививок, аллергические хронические риниты, конъюнктивиты, экзема, расстройства когнитивного восприятия, интеллектуальный дефицит у детей, гиперестезия, нейродегенеративные состояния, эпилепсия, сахарный диабет, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта и др.), которые при малой информированности медицинских работников о проблеме токсокароза сложно объяснить и, соответственно, начать верный диагностический поиск [4, 8, 13, 17–20, 24, 26, 28].

Основа лабораторной диагностики токсокароза — классический клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (эозинофилия в типичных случаях) и серологический иммуноферментный анализ (ИФА), имеющий во всем мире различные вариации чувствительности (около 78–91 %) и специфичности (около 92 %) с отсутствием единой стандартизации получаемых результатов, что может послужить почвой для диагностической ошибки, особенно при глазных, неврологических и длительных хронических формах заболевания [15, 18, 26]. В последние годы накапливаются данные об отсутствии четкой корреляции между уровнем титров специфических антител к иммуноглобулину G (IgG), уровнем эозинофилии с клиническими проявлениями [16, 22].

Стандартный терапевтический подход к лечению токсокароза предполагает лечение клинически выраженных форм токсокароза и, как правило, не учитывает стертые и нестандартные проявления инвазии, причем отсутствует четкое понимание длительности и кратности необходимых курсов противопаразитарной химиотерапии [16, 18, 27].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Жизненный цикл токсокар имеет некоторые сложности. Достоверно известно, что в организме животных (в частности, собак) паразит претерпевает длинный цикл развития от личиночной до половозрелой стадии с выделением яиц, возможностью трансплацентарного заражения [2, 18]. Однако в организме человека отсутствуют благоприятные условия для полноценного существования токсокар, что ведет к эволюционной борьбе и адаптационным изменениям паразита [2, 18].

После попадания инвазионных яиц в кишечник человека из них выходят личинки, которые проникают в сосудистые образования тонкой кишки, а оттуда в большой круг кровообращения, вследствие чего достигают максимально удаленных органов и тканей, в том числе центральной нервной системы (ЦНС), преодолевая гематоэнцефалический барьер [19], где прекращают дальнейшее развитие, пребывая в состоянии относительного покоя длительное время, оставаясь тем не менее метаболически активными в течение долгого времени. Со временем вокруг личинок образуется гранулема, отделяющая их от тканей хозяина [2, 14, 17, 18].

В отличие от животных у человека не наблюдается массовой миграции личинок в период хронической инвазии, то есть основное патогенетическое воздействие в эту фазу болезни характеризуется прежде всего специфическим иммунным ответом на токсокар, а не механическим повреждением тканей [2, 18]. В ответ на присутствие личинок токсокар запускается воспалительный иммунный ответ в виде повышения активности $CD4^+$ Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2), что индуцирует образование и высвобождение медиаторов воспаления интерлейкинов 4, 5, 6–10, 13, 17, инициируя выработку IgE и гиперпродукции эозинофилов. Длительное повышение уровня последних в периферической крови и тканях, содержащих личинки токсокар, в сочетании с повышением уровня специфических антител ведет к накоплению в организме множества тканеповреждающих и воспалительных факторов (свободные радикалы, супероксиды и др.), циркулирующих иммунных комплексов, которые приводят к повреждениям, усилению неконтролируемой дифференцировки и пролиферации тканей [8, 14, 18, 28]. Так, при поражении печени образуются гранулематозные узелки, представляющие собой небольшие сферические образования с неровными краями, которые могут быть ошибочно приняты за кисты, абсцессы или опухоли при инструментальной диагностике [18, 29]. Данные процессы вызывают как типичный симптомокомплекс заболевания (неспецифического аллергического характера), так и неспецифические поражения, обусловленные неизбирательным влиянием вредных продуктов на различные ткани и органы. Эти поражения могут усиливаться во время лечения токсокароза (из-за распада личинок и высвобождения дополнительных антигенов), что требует в некоторых случаях рассмотрения вопроса о применении противовоспалительных, противоаллергических средств [6, 9, 12].

Множество экспериментальных работ демонстрирует значительное увеличение количества демиелинизированных клеток, увеличение доли васкулитов, маркеров ишемических поражений, что может улучшить понимание патофизиологических механизмов заболевания и установить связи с обширной группой заболеваний терапевтического, кардиологического и неврологического профилей и их последствий [18, 28]. Вместе с тем значительное повышение содержания эозинофилов и специфических антител в крови не влияют на сами личинки токсокар и не приводят к их ликвидации, что подтверждено экспериментальными данными и наглядно демонстрирует, насколько долгий и взаимосвязанный путь эволюции связывает человека с паразитом, позволяя последнему мастерски избегать иммунного ответа [14, 18].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

В настоящее время существуют 5 групп общепризнанных форм токсокароза: висцеральный, глазной, церебральный (нейротоксокароз), скрытый и распространенный [14, 18, 22, 26].

Висцеральный токсокароз — наиболее известная манифестная форма заболевания, наиболее часто регистрируемая у детей первого десятилетия жизни. Развивается при поступлении в организм большого количества личинок [6, 8]. Характеризуется многообразием органных поражений (может сочетать поражение кожи, печени, сердца, почек, мышц, легких и других органов, причем большинство авторов сходятся во мнении, что печень — это самый «инвазированный» орган) [8, 18]. Наиболее распространенные симптомы включают повышенную утомляемость, отсутствие аппетита, крапивницу с зудом, кашель, лихорадку, болью в животе, гепатомегалию, генерализованную лимфаденопатию [2, 25].

Кожные поражения могут представлять как сочетанную патологию (с поражением других органов), так и изолированное проявление болезни. Чаще всего наблюдается крапивница (в том числе хронического течения), упорный кожный зуд, развитие и усиление проявлений атопического дерматита, экземы [3–6, 18, 24, 25].

При преимущественном поражении печени наблюдается дискомфорт и тяжесть в правом подреберье, повышение активности печеночных ферментов.

При поражении сердца (что происходит достаточно редко) с различной частотой встречаются миокардиты, эндокардиты, перикардиты, сердечная недостаточность. И данные виды поражений не поддаются стандартному кардиологическому протоколу лечения, этим обусловлены диагностические (как следствие, и терапевтические) ошибки [2, 18].

Легочные поражения возникают при миграции и локализации паразитов в легких, причем чаще всего происходит инвазия более 3 долей легочной ткани, что сопровождается клинически сухим кашлем, хрипами и одышкой. При рентгенографии выявляют разнообразную морфологическую картину: линейные помутнения, помутнения по типу «матового стекла», солидные узелки, легочные инфильтраты (при развитии синдрома Леффлера). В некоторых случаях развиваются тяжелые эозинофильные пневмонии с осложнениями и нередким летальным исходом [4]. Долгое время широко обсуждалась связь легочной формы токсокароза и развития бронхиальной астмы, и в последнее время накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о более частой инвазии токсокарой у пациентов с бронхиальной астмой [2, 8, 18, 28].

Распространенный токсокароз можно рассматривать как сочетанную форму висцерального токсокароза со множественным поражением органов, проявляющийся недомоганием, астенией, лихорадкой, кожными высыпаниями различной морфологии с зудом, кашлем с одышкой, болями в животе и др. [5, 8, 18].

Глазной токсокароз представляет собой чаще всего изолированное поражение органа зрения, возникающее у детей старшего возраста и взрослых. Обычно поражается один глаз, причем преимущественно его задняя часть, где располагается личинка паразита с развивающейся вокруг нее воспалительной реакцией с последующим развитием периферической гранулемы и витреитом (воспалением стекловидного тела) [15, 18, 28). Симптоматика включает нарушения зрения (размытие центрального зрения, искажение изображения, снижение остроты зрения), светобоязнь, косоглазие, дискомфорт и боль в глазах, лейкокорию (аномальное отражение белого цвета от сетчатки глаза). Описаны случаи невропатии зрительного нерва, глаукомы, эндофтальмита, хориоретинита [15, 18].

Церебральный токсокароз развивается при проникновении личинок токсокар через гематоэнцефалический барьер в различные отделы ЦНС. Из-за недостаточности данных (неспецифическая клиническая картина, сложность диагностики) идет дискуссия о частоте, возрастном диморфизме и роли токсокар в развитии неврологической патологии, однако доподлинно известно, что большинство подтвержденных случаев имели такие проявления, как недомогание, немотивированную слабость, апатию, лихорадку, головные боли различной локализации, расстройства вегетативной функции, сенсомоторные нарушения, эпилептические приступы. Эти клинические проявления — прямой результат миграции и гибели личинок в ЦНС и последствиями глубокого воспалительного иммунного ответа в тканях [18, 28]. Чаще всего таким больным диагностировали миелит, менингит, менингоэнцефалит, энцефаломиелит [18]. Имеются наблюдения о возможной связи развития шизофрении с токсокарозом изолированно и в сочетании с коинфекцией токсоплазмы [18].

В последнее время практический интерес появляется к так называемой скрытой форме токсокароза (как называли ранее «токсокароносительству»). Эта форма болезни чаще всего поражает детей, не имеет четких органных поражений и классической эозинофилии [18]. Симптомы неспецифичны и могут включать лихорадку неясного генеза, лимфаденопатию, дискомфорт в горле, кашель, боли в животе, головные боли, кожные высыпания различной локализации и характера, нарушения сна, изменения поведения, психики, развития ребенка [4, 5, 17, 18, 25]. Так, исследование детей от 1 до 15 лет в Нью-Йорке показало, что инвазированные токсокарой дети существенно уступают в психомоторном развитии здоровым детям по результатам нейропсихологических тестов [8, 18].

ПРОБЛЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Организм человека — биологический тупик для токсокар. Как правило, у человека невозможно обнаружить взрослых паразитов и их яйца, что делает неинформативными методы прямого выявления возбудителя (микроскопию и полимеразную цепную реакцию биообразцов кала). Проведение биопсии тканей — сложно и малоинформативно [18, 27].

В настоящее время диагностика токсокароза базируется на анамнестических данных (развития и проявления болезни), клинических объективных показателях и результатах лабораторных исследований. Типично лабораторное выявление лейкоцитоза с эозинофилией разной степени выраженности, анемии, гиперглобулинемии IgM, IgE и IgG, что, однако, справедливо лишь при висцеральном и распространенном токсокарозе [2, 6, 18, 22]. В случаях скрытого заболевания, глазных и церебральных форм эозинофилия крови не является облигатным признаком (не более чем в 65 % случаев), хотя концентрация IgE, эозинофильного катионного белка почти всегда повышены [18]. В ряде случаев происходит накопление эозинофилов в тканях, и абсолютное количество периферических эозинофилов в крови может быть в норме или даже снижено, что опять же вводит в заблуждение лечащего врача [22]. В дополнение, при церебральных поражениях при анализе спинномозговой жидкости выявляются в половине случаев плеоцитоз с преобладанием эозинофилов, повышенное содержание белка и сниженное — глюкозы [18], что нередко сочетается с данными компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии: одиночные или множественные гиперинтенсивные изменения в коре, подкорковом или белом веществе головного мозга с концентрированным узловым усилением вдоль заднего или заднелатерального сегмента спинного мозга, краткое поражение сегментов с возможностью миграции очагов [18].

Видовая принадлежность и основной диагноз при токсокарозе подтверждается серологическими реакциями ИФА IgG с антигенами возбудителя. Антитела класса M

не используют в практической деятельности из-за низкой специфичности [18]. Следует иметь в виду, что отсутствует мировая стандартизация результатов, а чувствительность и специфичность метода широко варьирует в зависимости от тест-систем и вида токсокароза и составляет в среднем 78 и 92 % соответственно [18, 20]. Как правило, отрицательный тест позволяет исключить висцеральный и распространенный токсокароз, однако данные анализа при скрытом, глазном и неврологическом токсокарозе могут быть занижены (так называемые недиагностические титры) или быть вообще отрицательными [18, 25]. Большинство современных исследователей не находят четкой корреляции между титрами IgG и клиническими проявлениями, хотя у пациентов с выраженными клиническими признаками токсокароза фиксируют высокие значения ИФА, у некоторых пациентов с такими же выраженными проявлениями — более низкие значения титров, а у некоторых бессимптомных или имеющих нетипичную картину заболевания пациентов — высокие титры антител [22]. Определенную проблему представляет возможность перекрестных иммунологических реакций с другими паразитами (из-за использования в тест-системах гликопротеиновых антигенов экскреции, не обладающих должной видовой специфичностью), такими как некоторые виды аскарид, трихинелл, эхинококк, описторх [8, 18, 26], а также длительно сохраняющиеся титры антител (иногда высокие) спустя годы у некоторых пациентов [18, 20, 22].

Существуют методы выявления токсокар на основе полимеразной цепной реакции, где за основу были взяты различные генетические маркеры яиц и взрослых особей паразита, что применительно к организму человека делает этот многообещающий метод малоинформативным (у людей отсутствуют как взрослые особи, так и яйца токсокар) [18].

ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на кажущуюся простоту, терапевтический подход к лечению токсокароза — это серьезная проблема. Очевидна необходимость проведения терапии манифестных форм болезни с классическими проявлениями и положительными диагностическими критериями (например, висцеральный и распространенный токсокароз), хотя и здесь существуют научные противоречия в выборе средств этиотропной терапии, дозы и длительности терапии.

На сегодняшний день в мире наибольшее практическое применение находят антигельминтные препараты группы бензимидазолов (албендазол, мебендазол) [2, 3, 6, 18]. Мебендазол постепенно выходит из основных рекомендаций в связи с более низкой, чем у албендазола, константой скорости абсорбции и биодоступностью из желудочно-кишечного тракта (однако его использование оправдано в случаях чрезвычайно тяжелого течения острого токсокароза и как препарата второй линии при непереносимости препарата первой линии) [18]. Албендазол имеет высокий профиль эффективности и безопасности, широкую доступность, может применяться у детей с 2 лет и взрослых, за исключением беременных (недостаточно данных). Наблюдаемые в некоторых случаях побочные эффекты (такие как повышение ферментов печени, тошнота, рвота, боли в животе, лейкопения), как правило, маловыражены и преходящи, исчезают без каких-либо последствий после отмены препарата.

При лечении висцерального токсокароза, по данным литературы, албендазол может применяться в дозе 400 мг по 2 раза в день перорально (в некоторых источниках доза от 10 до 15 мг/кг в день) с жирной пищей (повышение биодоступности) курсами от 5 до 21 дня с возможными повторными приемами [6, 18]. Большая разница в длительности лечения обусловлена формой заболевания (при висцеральном течении болезни и особенно при сердечных и легочных поражениях курс более длительный), отсутствием единого подхода к пониманию процесса излечения и контроля эффективности терапии. Как правило, в течение первого месяца на фоне или после лечения в типичных случаях наблюдается снижение уровня эозинофилии и нивелирование клинической симптоматики [18, 22]. Гораздо позже (не ранее 6 мес.) снижается общий уровень специфических антител [2, 18].

При лечении глазного токсокароза ведущую роль отводят специфической противопаразитарной терапии (албендазол по 800 мг в сутки до 2 нед.) в сочетании с глюкокортикостероидами (в целях снижения выраженности воспалительных реакций) и, при необходимости, хирургическом вмешательством [6, 18].

При лечении нейротоксокароза оптимальная длительность приема албендазола не определена. По имеющимся данным, она должна быть не менее 21–28 дней в сочетании с глюкокорикостероидами (проведены исследования, указывающие на повышение концентрации албендазола в плазме на 50 % и отсутствие значимой токсичности для ЦНС при совместном применении) [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широчайшее распространение токсокароза во всем мире, настороженность в его отношении, установление диагноза и назначение адекватного лечения остаются сложной задачей из-за недостаточной осведомленности клиницистов о его широких клинических проявлениях, диагностических подходах и рациональных вариантах терапии. При необходимости дифференциальной диагностики между терапевтической патологией и паразитарной инвазией каждый практикующий врач сталкивается с проблемой острого недостатка литературных данных, освещающих вопросы паразитологии человека с точки зрения современных научных данных [10].

Учитывая вариабельность клинических проявлений, а также сложности дифференциальной диагностики с другими нозологическими единицами, крайне важно

систематизировать знания и подходы к диагностике и лечению токсокароза. Врачам всех специальностей (в том числе педиатрам, офтальмологам, неврологам, гастроэнтерологам, психиатрам) следует не упускать из виду возможность токсокароза при развитии заболеваний различных органов, сопровождающихся эозинофилией, кожными высыпаниями, повышением IgE и эозинофильного катионного белка, развитием бронхиальной астмы в сочетании с нетипичными и неподдающимися стандартной терапии нозологическими единицами, даже если это нельзя напрямую связать с паразитарной инвазией [2, 8, 18].

Наиболее информативными в диагностике токсокароза следует считать серологические исследования методом ИФА IgG, точно понимая, что не следует ставить диагноз только на основании уровня специфических антител — обязательно изучение полной картины заболевания, выяснение всех подробностей, динамическое изучение данных анамнеза и лабораторных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFO

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдюхина Т.Н., Лысенко А.Я. Сколько больных висцеральным токсокарозом в России? // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1994. № 1. С. 12–16. EDN: SHSHCH

2. probolezny.ru [Электронный ресурс]. Александров П.А. Токсокароз — симптомы и лечение [дата обращения: 20.12.2023]. Режим доступа: http://https://probolezny.ru/toksokaroz/

3. Бронштейн А.М., Малышев Н.А. Гельминтозы человека. В кн.: Краткий справочник для врачей. Москва, 2010. С. 95–96.

4. Гиллмуллина Ф.С., Фазылов В.Х. Токсокароз // Практическая медицина. 2004. № 4. С. 7–9. EDN: PKEGLN

5. Торопова Н.П. Дерматозы и паразитарные болезни у детей и подростков: практическое пособие для врачей. 2-е изд. Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2005.

6. Козлов С.С., Сергиев В.П., Лобзин Ю.В. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). Санкт-Петербург: Фолиант, 2016.

7. Корнакова Е.Е. Медицинская паразитология. Москва: Academia, 2012.

8. Лысенко А.Я. Влияние инвазированности детей нематодами на поствакцинальный иммунитет // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1991. № 5. С. 34–36.

9. Пискун Т.А., Якимович Н.И., Мирутко Д.Д. Токсокароз у детей. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2009.

10. Скрябин К.И., Шульц Р.-Эд.С. Гельминтозы человека. Учебное пособие. Ленинград, 1929.

11. Тимченко В.Н., Леванович В.В., Абдукаева Н.С., и др. Паразитарные инвазии в практике детского врача. Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург, 2005.

12. Чебышев Н.В. Медицинская паразитология. Учебное пособие. Москва: Медицина, 2012.

13. Щевелёва Т.Н., Софьин В.С., Миронова Н.И., Каракотин А.А. Токсокароз, особенности эпидемиологии (обзор литературы и собственные исследования) // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 6. С. 124–128. EDN: WLXJIB

14. Abou-El-Naga I.F., Mogahed N.M.F.H. Potential roles of *Toxocara canis* larval excretory secretory molecules in immunomodulation and immune evasion // Acta Trop. 2023. Vol. 238. ID 106784. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106784

15. Bae K.W., Ahn S.J., Park K.H., Woo S.J. Diagnostic value of the serum anti-Toxocara IgG titer for ocular toxocariasis in patients with uveitis at a tertiary hospital in Korea // Korean J Ophthalmol. 2016. Vol. 30, N 4. P. 258–264. doi: 10.3341/kjo.2016.30.4.258

16. Bustamante J., Sainz T., Pérez S., et al. Toxocariasis in migrant children: A 6 years' experience in a reference pediatric unit in Spain // Travel Med Infect Dis. 2022. Vol. 47. ID 102288. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102288

17. Heidari Z., Alizadeh Z., Afzoun Khiyavi H., et al. Seroprevalence of human toxocariasis in children (5–15-year-old) using ELISA method in Ardabil District, North-West of Iran // Iran J Parasitol. 2022. Vol. 17, N 1. P. 10–17. doi: 10.18502/ijpa.v17i1.9011

18. Henke K., Ntovas S., Xourgia E., et al. Who let the dogs out? Unmasking the neglected: A semi-systematic review on the enduring impact of toxocariasis, a prevalent zoonotic infection // Int J Environ Res Public Health. 2023. Vol. 20, N 21. ID 6972. doi: 10.3390/ijerph20216972

19. Luna J., Cicero C.E., Rateau G., et al. Updated evidence of the association between toxocariasis and epilepsy: Systematic review and meta-analysis // PLoS Negl Trop Dis. 2018. Vol. 12, N 7. ID e0006665. doi: 10.1371/journal.pntd.0006665

20. Akhmadishina L.V., Ruzina M.N., Lukasheva M.A., et al. Chapter twenty — Seroprevalence and incidence of human toxocarosis in Russia // Adv Parasitol. 2020. Vol. 109. P. 419–432. doi: 10.1016/bs.apar.2020.01.015
21. Macpherson C.N. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: a zoonosis of global importance // Int J Parasitol. 2013. Vol. 43, N 12–13. P. 999–1008. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.07.004
22. Phuc L.D.V., Loi C.B., Quang H.H., et al. Clinical and laboratory findings among patients with toxocariasis in Medic Medical Center, Ho Chi Minh City, Vietnam in 2017–2019 // Iran J Parasitol. 2021. Vol. 16, N 4. P. 538–547. doi: 10.18502/ijpa.v16i4.7864
23. Pinelli E., Aranzamendi C. Toxocara infection and its association with allergic manifestations // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2012. Vol. 12, N 1. P. 33–44. doi: 10.2174/187153012799278956
24. Qualizza R., Megali R., Incorvaia C. Toxocariasis resulting in seeming allergy // Iran J Allergy Asthma Immunol. 2009. Vol. 8, N 3. P. 161–164.
25. Qualizza R., Incorvaia C., Grande R., et al. Seroprevalence of IgG anti-Toxocara species antibodies in a population of patients with suspected allergy // Int J Gen Med. 2011. Vol. 4. P. 783–787. doi: 10.2147/IJGM.S24324
26. Rostami A., Riahi S.M., Holland C.V., et al. Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A systematic review and meta-analysis // PLoS Negl Trop Dis. 2019. Vol. 13, N 12. ID e0007809. doi: 10.1371/journal.pntd.0007809
27. www.cdc.gov [Электронный ресурс]. Toxocariasis (also known as roundworm infection) — Centers for Disease Control and Prevention [дата обращения: 15.12.2023]. Режим доступа: https://www.cdc.gov/parasites/toxocariasis/
28. Wu Y., Duffey M., Alex S.E., et al. The role of helminths in the development of non-communicable diseases // Front Immunol. 2022. Vol. 13. ID 941977. doi: 10.3389/fimmu.2022.941977
29. Zibaei M., Shayesteh Z., Moradi N., Bahadory S. Human toxocara infection: Allergy and immune responses // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2019. Vol. 18, N 2. P. 82–90. doi: 10.2174/1871523018666181210115840

REFERENCES

1. Avdyukhina TN, Lysenko AYa. How many patients with visceral toxocarosis in Russia? *Medical parasitology and parasitic diseases*. 1994;(1):12–16. EDN: SHSHCH (In Russ.)
2. probolezny.ru [Internet]. Alexandrov P.A. Toxocarosis — symptoms and treatment [cited 20 Dec 2023]. Available from: http://https://probolezny.ru/toksokaroz/ (In Russ.)
3. Bronstein AM, Malyshev NA. Helminthoses of man. In: *Brief reference book for doctors*. Moscow; 2010. P. 95–96. (In Russ.)
4. Gillmullina FS, Fazylov VH. Toxocarosis. *Practical medicine*. 2004;(4):7–9. EDN: PKEGLN (In Russ.)
5. Toropova NP. *Dermatoses and parasitic diseases in children and adolescents: practical manual for doctors. 2nd edit*. Yekaterinburg: Ural University Publ.; 2005. (In Russ.)
6. Kozlov SS, Sergiev VP, Lobzin YuV. *Parasitic diseases of man (protozooses and helminthoses)*. Saint Petersburg: Foliant; 2016. (In Russ.)
7. Kornakova EE. *Medical parasitology*. Moscow: Academia; 2012. (In Russ.)
8. Lysenko AYa. Influence of nematode infestation of children on postvaccinal immunity. *Medical parasitology and parasitic diseases*. 1991;(5):34–36. (In Russ.)
9. Piskun TA, Yakimovich NI, Mirutko DD. *Toxocarosis in children. Educational and methodical manual*. Minsk: BSMU; 2009. (In Russ.)
10. Skryabin KI, Schultz R-EdS. *Helminthoses of man. Study guide*. Leningrad; 1929. (In Russ.)
11. Timchenko VN, Levanovich BB, Abdukayeva NS, et al. *Parasitic invasions in the practice of a pediatric physician. Educational and methodical manual*. Saint Petersburg; 2005. (In Russ.)
12. Chebyshev NV. *Medical parasitology. Textbook*. Moscow: Medicine; 2012. (In Russ.)
13. Scheveleva TN, Sofin VS, Mironova NI, Karakotin AA. Toxocariasis, especially epidemiology (literature review and own research). *Science Review. Medical Sciences*. 2016;(6):124–128. EDN: WLXJIB
14. Abou-El-Naga IF, Mogahed NMFH. Potential roles of Toxocara canis larval excretory secretory molecules in immunomodulation and immune evasion. *Acta Trop*. 2023;238:106784. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106784
15. Bae KW, Ahn SJ, Park KH, Woo SJ. Diagnostic value of the serum anti-Toxocara IgG titer for ocular toxocariasis in patients with uveitis at a tertiary hospital in Korea. *Korean J Ophthalmol*. 2016;30(4):258–264. doi: 10.3341/kjo.2016.30.4.258
16. Bustamante J, Sainz T, Pérez S, et al. Toxocariasis in migrant children: A 6 years' experience in a reference pediatric unit in Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2022;47:102288. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102288
17. Heidari Z, Alizadeh Z, Afzoun Khiyavi H, et al. Seroprevalence of human toxocariasis in children (5–15-year-old) using ELISA method in Ardabil District, North-West of Iran. *Iran J Parasitol*. 2022;17(1):10–17. doi: 10.18502/ijpa.v17i1.9011
18. Henke K, Ntovas S, Xourgia E, et al. Who let the dogs out? Unmasking the neglected: A semi-systematic review on the enduring impact of toxocariasis, a prevalent zoonotic infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(21):6972. doi: 10.3390/ijerph20216972
19. Luna J, Cicero CE, Rateau G, et al. Updated evidence of the association between toxocariasis and epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(7):e0006665. doi: 10.1371/journal.pntd.0006665
20. Akhmadishina LV, Ruzina MN, Lukasheva MA, et al. Chapter twenty — Seroprevalence and incidence of human toxocarosis in Russia. *Adv Parasitol*. 2020;109:419–432. doi: 10.1016/bs.apar.2020.01.015
21. Macpherson CN. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: a zoonosis of global importance. *Int J Parasitol*. 2013;43(12–13):999–1008. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.07.004
22. Phuc LDV, Loi CB, Quang HH, et al. Clinical and laboratory findings among patients with toxocariasis in Medic Medical Center, Ho Chi Minh City, Vietnam in 2017–2019. *Iran J Parasitol*. 2021;16(4):538–547. doi: 10.18502/ijpa.v16i4.7864
23. Pinelli E, Aranzamendi C. Toxocara infection and its association with allergic manifestations. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012;12(1):33–44. doi: 10.2174/187153012799278956
24. Qualizza R, Megali R, Incorvaia C. Toxocariasis resulting in seeming allergy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2009;8(3):161–164.

25. Qualizza R, Incorvaia C, Grande R, et al. Seroprevalence of IgG anti-Toxocara species antibodies in a population of patients with suspected allergy. *Int J Gen Med*. 2011;4:783–787. doi: 10.2147/IJGM.S24324
26. Rostami A, Riahi SM, Holland CV, et al. Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(12):e0007809. doi: 10.1371/journal.pntd.0007809
27. www.cdc.gov [Internet]. Toxocariasis (also known as roundworm infection) — Centers for Disease Control and Prevention [cited 15 Dec 2023]. Available from: https://www.cdc.gov/parasites/toxocariasis/
28. Wu Y, Duffey M, Alex SE, et al. The role of helminths in the development of non-communicable diseases. *Front Immunol*. 2022;13:941977. doi: 10.3389/fimmu.2022.941977
29. Zibaei M, Shayesteh Z, Moradi N, Bahadory S. Human toxocara infection: Allergy and immune responses. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2019;18(2):82–90. doi: 10.2174/1871523018666181210115840

ОБ АВТОРАХ

***Павел Андреевич Александров,** заместитель директора, инфекционное отделение, ООО «ЛПЦ СПИВМиР», медицинский центр «О-Три»; адрес: Россия, 191123, Санкт-Петербург, ул. Шпалерная, д. 34Б; ORCID: 0009-0008-8527-4903; eLibrary SPIN: 7089-3672; e-mail: maxaon-vma@mail.ru

Никанор Васильевич Лавров, ассистент, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-3622-9160; eLibrary SPIN: 8721-5300; e-mail: nikanlavr@rambler.ru

Аделя Руслановна Искалиева, аспирант, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0005-2140-4084; eLibrary SPIN: 1114-3151; e-mail: iskalieva.adelia@mail.ru

AUTHORS' INFO

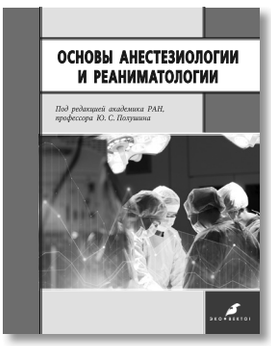
***Pavel A. Aleksandrov,** Deputy Director, Infectious Diseases Department Treatment and Preventive Center SPIVMiR LLC, O-Tri Medical Center; address: 34B Shpalernaya st., Saint Petersburg, 191123, Russia; ORCID: 0009-0008-8527-4903; eLibrary SPIN: 7089-3672; e-mail: maxaon-vma@mail.ru

Nikanor V. Lavrov, Assistant, Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3622-9160; eLibrary SPIN: 8721-5300; e-mail: nikanlavr@rambler.ru

Adelia R. Iskalieva, Postgraduate student, Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0005-2140-4084; eLibrary SPIN: 1114-3151; e-mail: iskalieva.adelia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭКО • ВЕКТОР



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

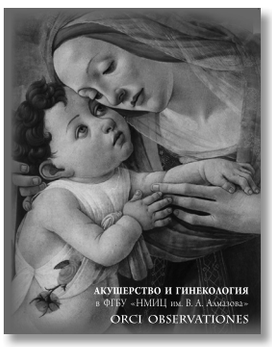
НОВИНКА



**ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДИКТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ**
Под ред. В.С. Баранова



Ферри Фред Ф., Багненко С.Ф.
СПРАВОЧНИК ПАЦИЕНТА ПО ФЕРРИ



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

ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН научной специализированной литературы

Разделы:

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

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

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15549-56

Применение раствора адреналина в хирургии (комбустиологии) при ожогах кожи: обзор литературы

Ю.В. Юрова [1], Е.В. Зиновьев [1, 2], П.К. Крылов [1], О.С. Панкратьева [1], К.М. Талалаев [1]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

На основании анализа литературы и собственного опыта авторы систематизировали сведения об использовании раствора адреналина 0,1 % в качестве сосудосуживающего препарата для местного применения во время хирургического лечения пациентов с ожоговыми ранами. В хирургии-комбустиологии адреналин используют в ряде клинических случаев: подкожное введение для гемостаза донорского участка после взятия трансплантата дерматомом; подкожное введение препарата под некротизированные ткани с целью гемостаза при некрэктомиях; местные аппликации повязок с раствором адреналина при диффузных кровотечениях. В литературе приведены сведения о гемостатическом эффекте адреналина при его подкожном введении. Максимально допустимая разовая доза адреналина для взрослых при подкожном введении составляет 1 мл. Осложнения при применении данного препарата могут включать перечень серьезных нозологий, вплоть до развития некроза тканей, нарушения ритма сердца, летального исхода. Основная причина таких осложнений — системное действие препарата, неправильный расчет его дозы, особенности общего состояние организма, одновременное использование ряда лекарств, в частности наркотических анальгетиков. Вазоконстрикторное действие адреналина приводит к длительной ишемии тканей, местное применение обезболивающих препаратов вместе с адреналином может привести к ишемии и некрозу дистальных участков конечностей, в частности пальцев. Существенное влияние на частоту осложнений при введении адреналина оказывают состояния, связанные с нарушением свертываемости крови, заболеваниями печени, коагулопатии различного генеза, сосудистые изменения. Предложен расчет объема 0,9 % раствора натрия хлорида с адреналином при подготовке донорского участка перед забором кожного расщепленного трансплантата, превышение которого может привести к общим осложнениям. Максимальное количество 0,9 % раствора натрия хлорида — это 2500 мл, если вводить по 2 капли адреналина на 250 мл раствора при подкожном введении препарата. Нет единого мнения среди комбустиологов о показаниях и противопоказаниях, расчете дозировок, способах введения, вероятности развития осложнений. Разработка единых показаний и противопоказаний применения адреналина с эффектом снижения кровопотери при хирургических операциях остается актуальнейшей задачей комбустиологии.

Ключевые слова: адреналин; ожог; раны; кожная пластика; остановка кровотечения; гемостаз; ишемия конечностей; осложнения от введения раствора адреналина.

Как цитировать

Юрова Ю.В., Зиновьев Е.В., Крылов П.К., Панкратьева О.С., Талалаев К.М. Применение раствора адреналина в хирургии (комбустиологии) при ожогах кожи: обзор литературы // Педиатр. 2024. Т. 15, № 5. С. 49–56. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15549-56

Рукопись получена: 16.08.2024 **Рукопись одобрена:** 25.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15549-56

Regarding the use of Adrenaline solution in surgery (combustiology) for skin burns: a literature review

Yulia V. Yurova [1], Evgeny V. Zinoviev [1, 2], Pavel K. Krylov [1], Olga S. Pankratieva [1], Kirill M. Talalaev [1]

[1] I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Institute of Emergency Care, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Based on the analysis of the literature and our own experience, the data on the use of adrenaline 0.1% solution as a vasoconstrictor for topical application during surgical treatment of burned patients are systematized. In surgery-combustiology, adrenaline is used in the following clinical cases: subcutaneous administration for hemostasis of the donor site after graft taking by dermatome;subcutaneous injection of the drug under necrotic tissues for hemostasis in necrectomies; local applications of bandages with adrenaline solution in diffuse bleeding. In the literature there is information about the hemostatic effect of adrenaline with its subcutaneous administration. It is important to remember that the maximum permissible single dose of adrenaline for adults with subcutaneous injection is 1 ml. Complications with the use of this drug can include a list of serious nosologies, up to the development of tissue necrosis, heart rhythm disturbances, lethal outcome. It is believed that the leading cause of such complications is the systemic action of the drug, incorrect calculation of the drug dose, peculiarities of the general condition of the body, concomitant use of a number of drugs, in particular narcotic analgesics. Vasoconstrictor effect of adrenaline leads to prolonged tissue ischemia, local use of anesthetic drugs together with adrenaline can lead to ischemia and necrosis of distal parts of the extremities, in particular fingers. A significant impact on the incidence of complications during adrenaline administration is caused by conditions associated with blood coagulation disorders, liver diseases, coagulopathies of various genesis, vascular changes. When using adrenaline solution it is necessary to intraoperatively monitor blood pressure and pulse. In case of tachycardia and increased pressure, it is necessary to suspend the use of the drug without waiting for the development of serious consequences. Specialists proposed the calculation of the volume of 0.9% sodium chloride solution with adrenaline in the preparation of the donor site before the skin split graft, the excess of which can lead to general complications. 2500 mL is the maximum amount of saline solution when administered at 2 drops of adrenaline per 250 mL when the preparation is administered subcutaneously. There is no unanimous opinion among combustiologists about indications and contraindications, dosage calculation, methods of administration, probability of complications development.

Keywords: adrenaline; burn; wounds; skin plasty; bleeding arrest; hemostasis; limb ischemia; complications of adrenaline solution administration.

To cite this article

Yurova YuV, Zinoviev EV, Krylov PK, Pankratieva OS, Talalaev K.M. Regarding the use of Adrenaline solution in surgery (combustiology) for skin burns: a literature review. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):49–56. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15549-56

Received: 16.08.2024 **Accepted:** 25.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

За последние 30 лет методы раннего иссечения и трансплантации кожи, наряду с прогрессом методик интенсивной терапии, значительно улучшили выживаемость пострадавших после ожоговой травмы. Большая величина кровопотери, связанная с иссечением некротических тканей, взятием кожи, остается сложным аспектом ожоговой хирургии.

Кровопотеря у пациентов с ожогами — большая проблема, которая была идентифицирована как независимый предиктор смертности [16]. В литературе описано несколько стратегий уменьшения кровопотери во время свободной аутодермопластики и некрэктомиий [4, 10, 15]. Это приводит к аллогенным переливаниям крови со всеми связанными рисками и затратами [11]. Возможно переливание аутологичной крови путем восстановления эритроцитов во время операции по удалению ожогов с применением cellsaver. Однако бактериальная контаминация собранных эритроцитов делает повторное введение при операциях по удалению ожогов пока не реальным [6]. До тех пор, пока использование аутологичного переливания крови не будет признано возможным, единственный способ сократить количество аллогенных переливаний крови — это уменьшение кровопотери [17], и задача хирургов — поиск способов снижения возможных интраоперационных кровотечений.

В настоящей статье приведены результаты исследований, в которых оценивали эффективность интраоперационного введения адреналина у пациентов с ожогами, перенесших некрэктомию или свободную аутодермопластику, а также способы введения, показания и противопоказания, дозировки препарата и возможные осложнения в ходе таких вмешательств.

В большинстве исследований, описанных в отечественных и иностранных литературных источниках, а также актуальных научных работах в области хирургии, обсуждались использование подкожных и местных средств для улучшения гемостаза, сравнение и целесообразность применения адреналина в качестве сосудосуживающего средства, снижающего величину кровопотери.

Был проведен систематический поиск в электронных базах данных Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL, elibrary и PubMed с использованием логических поисковых запросов до января 2024 г.

В настоящее время существует широкий спектр гемостатических средств, которые применяют с общей целью — улучшить и ускорить коагуляцию при минимизации побочных эффектов [19]. В хирургической практике к гемостатикам предъявляют определенные требования, а именно: идеальное средство с гемостатическим эффектом должно быстро и эффективно останавливать кровотечение (<1 мин) и предотвращать его при последующих манипуляциях, демонстрировать высокую биосовместимость и биобезопасность, быть удобным в использовании [20, 21].

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласно данным регистра лекарственных средств России, адреналин (эпинефрин) обладает сосудосуживающим действием.

Основные противопоказания для применения препарата: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахиаритмия, фибрилляция желудочков, хроническая сердечная недостаточность стадии IIБ–III, феохромоцитома, острая и хроническая артериальная недостаточность, гиперкалиемия, холодовая травма, органические повреждения головного мозга, закрытоугольная глаукома, детский возраст до 18 лет (кроме состояний, непосредственно угрожающих жизни), беременность, период грудного вскармливания, одновременное применение ингаляционных средств для общей анестезии (галотана).

Адреналин в комбинации с местными анестетиками не используют для местной анестезии пальцев рук и ног из-за риска ишемического повреждения тканей.

Доза препарата не должна превышать 0,1–0,3 мг.

При внутримышечном или подкожном введении хорошо всасывается. Время достижения максимальной концентрации в крови при подкожном и внутримышечном введении — 3–10 мин.

Адреналин — препарат, который применяют не только в анестезиологии/реаниматологии, но и в других сферах медицины. Адреналин использовали в качестве сосудосуживающего средства с момента его введения Брауном в 1902 г. Известно применение препарата в стоматологии для гемостаза, в травматологии при проводниковой анестезии для усиления анальгезирующего действия, в пластической хирургии.

Использование адреналина в комбустиологии практически не описано в современной литературе, но его применяют практически во всех ожоговых центрах Российской Федерации и за рубежом. И зачастую нет определенного регламента, показаний и противопоказаний применения данного препарата в хирургической практике хирургов (комбустиологов).

В комбустиологии адреналин используют в следующих клинических случаях:

1) подкожное введение препарата для гемостаза донорского участка после взятия трансплантата дерматомом;
2) подкожное введение под некротизированные ткани с целью гемостаза при некрэктомиях;
3) местные аппликации повязок с раствором адреналина при диффузных кровотечениях.

Кровопотеря в донорских участках кожного трансплантата с расщепленной толщиной может быть значительной при большой площади ожоговой раны и планируемой аутодермопластике. Сообщалось о нескольких методах уменьшения кровопотери, включая местное

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15549-56

нанесение адреналиновых аппликаций, растворов тромбина [17] и подкожную адреналиновую инфильтрацию как в местах ожога, так и в местах донорского кожного трансплантата с расщепленной толщиной [2, 16]. Лучший контроль интра- и послеоперационного кровотечения может уменьшить последующую боль за счет уменьшения необходимости электрокоагуляции, сократить продолжительность как хирургической процедуры, так и общей анестезии, упростить вмешательство для хирурга и обезопасить пациента, сократить период, необходимый для повторной эпителизации в донорском участке, и обеспечить экономическую выгоду от большей доступности операционной для других пользователей.

Инфильтрация адренергическими вазоконстрикторами в донорском участке непосредственно перед операцией поможет достичь этих целей. Продемонстрированы результаты хирургических операций у обожженных для уменьшения послеоперационной боли и кровопотери на донорских участках [5]. Результаты показали, что подкожная адреналиново-лидокаиновая инфильтрация в местах расположения донорских участков уменьшала интраоперационное кровотечение и послеоперационную боль, сокращала продолжительность операции и общей анестезии, ускоряла повторную эпителизацию в месте расположения донорских участков кожи.

Были изучены методы кожной пластики и возможности уменьшения послеоперационной боли и кровопотери на донорских участках [5]. В группах выполняли подкожную инфильтрацию на донорских участках либо раствором адреналина в соотношении 1:500 000 с добавлением лидокаина, либо 0,45 % изотоническим раствором натрия хлорида (контрольная группа). Измерения результатов включали величину интраоперационной кровопотери, необходимость электрокоагуляции, сутки, в течение которых гидроколлоидная повязка оставалась на донорских участках, процент реэпителизированной кожи на донорских участках через 1 нед. после операции и жизнеспособность кожных трансплантатов. Установлено, что подкожная адреналиново-лидокаиновая инфильтрация в местах взятия расщепленных трансплантатов уменьшала величину интраоперационной кровопотери, послеоперационную боль, сокращала продолжительность операции и общей анестезии и ускоряла повторную эпителизацию в месте забора трансплантатов. Еще одно преимущество подкожной инфильтрации адреналином — это минимальное послеоперационное просачивание в гидроколлоидные повязки, которые остаются чистыми и сухими, и их не нужно менять, что уменьшает общую боль, связанную с такими манипуляциями.

Были также оценены эффекты местного и подкожного введения адреналина. Ученые использовали подкожную инфильтрацию, поскольку не нашли доказательств различий в результатах между методами. Подкожная инъекция адреналина дает одно преимущество по сравнению с местным применением, поскольку упрощает взятие кожных трансплантатов из традиционно труднодоступных областей, как, например, живот, и позволяет хирургу отбирать более тонкие трансплантаты из обычных областей (бедро). В донорских участках по средней линии спины и верхней части туловища, где необходимо устранить впадины поверхности тела для облегчения контакта с дерматомом, подкожная инфильтрация оказывается очень полезной.

Возможно, применение местных сосудосуживающих средств может способствовать задержке послеоперационного кровотечения, временно блокируя сосуды, которые позже начинают кровоточить в послеоперационной палате, когда первоначальный сосудосуживающий эффект заканчивается.

Оказалось, что адреналиновая инфильтрация ускоряет повторную эпителизацию в донорских участках и, таким образом, сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре, а также позволяет им при необходимости легче перенести дополнительную операцию. Анализ исходов трансплантации продемонстрировал, что подкожная инъекция адреналина не ставит под угрозу выживаемость пациентов [9].

Было также продемонстрировано, что подкожная инфильтрация адреналина при лечении ожога ускоряет повторную эпителизацию в донорском участке, уменьшая количество смен повязок и, следовательно, боль в донорских участках. Результаты этого исследования свидетельствуют о возможности безопасного увеличения площади используемых кожных трансплантатов за операцию. Инфильтрация не оказывала отрицательного влияния на жизнеспособность кожных трансплантатов и не способствовала нарушению сердечного ритма или учащению сердцебиения. Кроме того, она позволяет проводить повторные операции, при необходимости, и ускорить окончательное заживление, сокращая продолжительность пребывания в стационаре и частоту возможных осложнений. Эффект при подкожном введении адреналина с растворами признают большинство авторов. Но вот по поводу объема, дозировки препарата для инъекционного введения у пациентов с ожоговой травмой хирурги и анестезиологи ведут дискуссии. Хотя подкожное введение и местную аппликацию раствора адреналина широко применяют для гемостаза во время некрэктомий и свободной аутодермопластики, острые системные сердечно-сосудистые эффекты адреналина недостаточно хорошо документированы и до конца не изучены. Важно, что при использовании этих методов необходим адекватный мониторинг, поскольку могут возникать нарушения сердечного ритма, особенно при применении адреналина в сочетании с ингаляционной анестезией, при применении пропофола [9].

Изучена динамика сердечно-сосудистых реакции на адреналин, вводимый подкожно и местно во время ожоговой операции. Пациенты, которым последовательно вводили подкожно и местно раствор адреналина во время

некрэктомии и кожной аутодермопластики, находились под наблюдением до введения препарата, во время подкожной инфильтрации адреналином, а затем после его введения. На основании этих результатов применение адреналина местно и подкожно показано безопасным — он вызывает минимальные острые сердечно-сосудистые эффекты [3].

Сообщается, что 0,9 % раствор натрия хлорида с адреналином (1:200 000) действительно вызывает временную гипотензию и другие гемодинамические изменения во время общей анестезии, которые длятся не более 4 мин. Причинный механизм обусловлен действием адреналина. Эффект кратковременный и не оказывает серьезных последствий [22].

В большинстве случаев в литературе описаны благоприятные исходы применения адреналина при подкожном введении препарата, хотя указаны в зарубежной литературе случаи с осложнениями и летальными исходами пациентов. Описанные осложнения связаны с тем, что введение препарата при проводниковой анестезии кистей может привести к ишемии, так как препарат обладает вазоконстрикторным действием.

Ряд физиологических исследований показал, что адреналин вызывает лишь преходящую вазоконстрикцию, которая возвращается к исходному уровню в течение нескольких часов и обычно в течение 1 ч [1, 8, 13]. Однако в этих исследованиях представлены результаты, которые могут вызывать беспокойство при применении к группам риска. В нескольких статьях были обнаружены сведения, что после инъекции адреналина происходят изменения в дистальном насыщении кислородом [1, 12, 18]. Это преходящее, но потенциально значительное время ишемии в сочетании с патофизиологией синдрома Рейно может повысить чувствительность к адреналину и привести к травме. Поэтому авторы рекомендуют тщательно собирать анамнез и провести физикальное обследование на предмет признаков или симптомов феномена Рейно у всех пациентов, перенесших дигитальную блокаду. Врачи предостерегают от использования адреналина при блокадах на уровне пальцев у этих пациентов и от применения аналгезии адреналином, такой как анестезия в состоянии бодрствования с наложением жгута, если существуют какие-либо опасения.

Сравнили системные эффекты у обожженных и необожженных пациентов, которым была проведена пересадка кожи с использованием или без использования местного адреналина для контроля кровотечения [14]. Данное исследование показало, что местное применение этого препарата оказывает системное воздействие на гемодинамику и концентрацию адреналина в сыворотке крови. Повышенные концентрации адреналина у пациентов с ожогами предполагают повышенные абсорбционные свойства у этих пациентов. Повышенные концентрации лактата и соотношения лактата/пирувата указывают на ишемию тканей, вероятно, кожи. Также описаны случаи летального исхода, связанные с передозировкой препарата из-за невнимательности медицинского персонала [7].

Пациент хирургического профиля в Канаде скончался после инъекции адреналина в соотношении 1:1000 из шприца, в котором, по мнению хирургической медсестры и хирурга, содержался местный анестетик [7]. Во время процедуры хирург предполагал использовать лидокаин 1 % с адреналином 1:100 000 для инъекции в качестве местного анестетика. Ему вручили шприц, содержащий то, что, по его мнению, было запрошенным лекарством. Хирург ввел лекарство в место операции. Сразу после этого у пациента возникла сердечная аритмия, приведшая к остановке сердца. Несмотря на все реанимационные мероприятия, пациент скончался. Собранная впоследствии информация указывала на то, что в шприце содержался адреналин в дозе 1 мг/мл (1:1000), предназначенный для местного применения. Персонал больницы в сотрудничестве с организацией безопасности пациентов (ISMP) Канады выпустил общенациональный бюллетень, чтобы привлечь внимание к этому событию и призвать все больницы к действиям по предотвращению подобных ошибок [7].

Аналогичный случай произошел в 2004 г. в США: 7-летний мальчик умер во время тимпаномастоидэктомии после получения смертельной дозы адреналина [7]. Адреналин в соотношении 1:1000 был случайно налит в чашку на стерильном поле с надписью «лидокаин с адреналином». Эту чашку следовало использовать для пропитывания эпинефрином таблеток (разновидность стерильной марлевой упаковки), но таблетки так и не были добавлены. Техник-хирург набрал 3 мл из стаканчика с надписью «Лидокаин с адреналином», но на самом деле в шприце было 3 мг адреналина. Этот шприц применяли для проникновения в ухо, что вызвало остановку сердца у ребенка. Обычно местный адреналин и анестетик для инъекций подготавливают до начала процедуры. Однако операционную сестру отвлекли после того, как она набрала адреналин в дозе 1 мг/мл в шприц, и положила шприц на дальний столик. Позже, когда хирург попросил ввести местный анестетик для инъекции, медсестра положила шприц с дозой 1 мг/мл на подставку рядом с операционным столом, полагая, что в нем содержится инъекционный анестетик [7].

В литературных источниках можно встретить разное соотношение адреналина с растворами при подкожном введении препарата. P. Gacto и соавт. [5] сообщали о подкожном введении растворов адреналина при кожной аутодермопластике в концентрациях до 1:50 000 с хорошим эффектом и даже более высокие концентрации безопасно использовали при других формах хирургии. Несмотря на широкое признание этих результатов, за последние годы было опубликовано несколько аналитических исследований, подтверждающих или игнорирующих эти выводы. Вопрос об объемах и дозировке адреналина при хирургических операциях все еще актуален.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15549-56

Минимальный порог гемостатического эффекта адреналина был проанализирован группой ученых, которые не обнаружили различий между основными результатами измерения различных концентраций адреналина, инфильтрированного в их исследовании, и предположили, что 30 мл описанного раствора адреналина на см^2 донорского участка, введенного подкожно примерно за 10 мин до операции, достаточно для уменьшения интраоперационного кровотечения. Этого можно достичь без неблагоприятного воздействия на жизнеспособность трансплантата, индукции нарушений сердечного ритма или увеличения частоты сердечных сокращений. Врачи обозначают, что следует изучить крупные серии, чтобы более точно определить соответствующую минимальную концентрацию подкожной инфильтрации адреналином на 2 см^2 донорского участка [7].

При анализе данных государственной фармакопеи России была выявлена максимально допустимая доза адреналина при подкожном введении — 1 мл. Можно заключить, что 2500 мл — это максимальное количество 0,9 % раствор натрия хлорида, если вводить по 2 капли на 250 мл. Подготовку раствора с адреналином производил врач-хирург перед операцией. Согласно опыту авторов данной статьи, при подобном применении препарата осложнения не развиваются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая проведенный анализ литературы и собственные наблюдения, можно сформулировать следующие принципы безопасной практики использования раствора адреналина в хирургии-комбустиологии.

1. Максимальное количество изотонического раствора натрия хлорида (если вводить по 2 капли адреналина на 250 мл при подкожном введении препарата) — 2500 мл.

2. Основные противопоказания для применения препарата: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахиаритмия, фибрилляция желудочков, хроническая сердечная недостаточность стадии IIБ–III, феохромоцитома, острая и хроническая артериальная недостаточность, гиперкалиемия, холодовая травма, органические повреждения головного мозга, закрытоугольная глаукома, детский возраст до 18 лет (кроме состояний, непосредственно угрожающих жизни), беременность, период грудного вскармливания, одновременное применение ингаляционных средств для общей анестезии (галотана). Адреналин в комбинации с местными анестетиками не следует использовать для местной анестезии пальцев рук и ног из-за риска ишемического повреждения тканей.

3. Адреналин для подкожного применения должен готовиться в присутствии врача. Целесообразно всегда маркировать шприцы, контейнеры и выбрасывать немаркированные продукты во избежание ошибки.

Разработка единых показаний и противопоказаний использования адреналина с эффектом снижения кровопотери при хирургических операциях остается актуальнейшей задачей комбустиологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFO

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Altinyazar H.C., Ozdemir H., Koca R., et al. Epinephrine in digital block: color Doppler flow imaging // Dermatol Surg. 2004. Vol. 30, N 4–1. P. 508–511. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30165.x

2. Budny P.G., Regan P.J., Roberts A.H.N. The estimation of blood loss during burns surgery // Burns. 1993. Vol. 19, N 2. P. 134–137. doi: 10.1016/0305-4179(93)90036-8

3. Cartotto R., Kadikar N., Musgrave M.A., et al. What are the acute cardiovascular effects of subcutaneous and topical epinephrine for hemostasis during burn surgery? // J Burn Care Rehabil. 2003. Vol. 24, N 5. P. 297–305. doi: 10.1097/01.BCR.0000085847.47967.75

4. Farny B., Fontaine M., Latarjet J., et al. Estimation of blood loss during adult burn surgery // Burns. 2018. Vol. 44, N 6. P. 1496–1501. doi: 10.1016/j.burns.2018.04.019

5. Gacto P., Miralles F., Pereyra J.J., et al. Haemostatic effects of adrenaline-lidocaine subcutaneous infiltration at donor sites // Burns. 2009. Vol. 35, N 3. P. 343–347. doi: 10.1016/j.burns.2008.06.019

6. Gigengack R.K., Verhees V., Koopman-van Gemert A.W.M.M., et al. Cell salvage in burn excisional surgery // Burns. 2021. Vol. 47, N 1. P. 127–132. doi: 10.1016/j.burns.2020.06.030
7. Grissinger M. Fatalities after inadvertent injections of topical epinephrine // P. T. 2013. Vol. 38, N 9. P. 496–517.
8. Green D., Walter J., Heden R., Menacker L. The effects of local anesthetics containing epinephrine on digital blood perfusion // J Am Podiatr Med Assoc. 1979. Vol. 82, N 2. P. 98–110. doi: 10.7547/87507315-82-2-98
9. Kamibayashi T., Hayashi Y., Sumikawa K., et al. Enhancement by propofol of epinephrine-induced arrhymias in dogs // Anesthesiology. 1991. Vol. 75, N 6. P. 1035–1040. doi: 10.1097/00000542-199112000-00016
10. Luo G., Fan H., Sun W., et al. Blood loss during extensive escharectomy and auto-microskin grafting in adult male major burn patients // Burns. 2011. Vol. 37, N 6. P. 790–793. doi: 10.1016/j.burns.2011.01.021
11. Marsden N.J., Van M., Dean S., et al. Measuring coagulation in burns: an evidence-based systematic review // Scars, Burns and Healing. 2017. Vol. 3. ID 2059513117728201. doi: 10.1177/2059513117728201
12. Moog P., Dozan M., Betzl J., et al. WALANT-Epinephrine injection may lead to short term, reversible episodes of critical oxygen saturation in the fingertips // Arch Orthop Trauma Surg. 2021. Vol. 141, N 3. P. 527–533. doi: 10.1007/s00402-020-03744-5
13. McNamara C.T., Greyson M. Digital ischemia after lidocaine with epinephrine injection in a patient with primary Raynaud's phenomena // Case Rep Plast Surg Hand Surg. 2022. Vol. 9, N 1. P. 193–196. doi: 10.1080/23320885.2022.2117702
14. Papp A.A., Uusaro A.V., Ruokonen E.T. The effects of topical epinephrine on haemodynamics and markers of tissue perfusion in burned and non-burned patients requiring skin grafting // Burns. 2009. Vol. 35, N 6. P. 832–839. doi: 10.1016/j.burns.2008.10.001
15. Posluszny J.A., Gamelli R.L. Anemia of thermal injury: combined acute blood loss anemia and anemia of critical illness // J Burn Care Res. 2010. Vol. 31, N 2. P. 229–242. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181d0f618
16. Sterling J.P., Heimbach D.M. Hemostasis in burn surgery — a review // Burns. 2011. Vol. 37, N 4. P. 559–565. doi: 10.1016/j.burns.2010.06.010
17. Slob J., Gigengack R.K., van Baar M.E., et al. Effectiveness of tranexamic acid in burn patients undergoing surgery — a systematic review and meta-analysis // BMC Anesthesiol. 2024. Vol. 24. ID 91. doi: 10.1186/s12871-024-02471-3
18. Sönmez A., Yaman M., Ersoy B., Numanodlu A. Digital blocks with and without adrenalin: a randomised-controlled study of capillary blood parameters // J Hand Surg Eur Vol. 2008. Vol. 33, N 4. P. 515–518. doi: 10.1177/1753193408090143
19. Tompeck A.J., Gajdhar A.U.R., Dowling M., et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel // J Trauma Acute Care Surg. 2020. Vol. 88, N 1. P. e1–e21. doi: 10.1097/TA.0000000000002508
20. Wang X.-X., Liu Q., Sui J.-X., et al. Recent advances in hemostasis at the nanoscale // Adv Healthc Mater. 2019. Vol. 8, N 23. ID e1900823. doi: 10.1002/adhm.201900823
21. Wang L., You X., Dai C., et al. Hemostatic nanotechnologies for external and internal hemorrhage management // Biomater Sci. 2020. Vol. 8, N 16. P. 4396–4412. doi: 10.1039/d0bm00781a
22. Yang J.J., Wang Q.P., Wang T.Y., et al. Marked hypotension induced by adrenaline contained in local anesthetic // Laryngoscope. 2005. Vol. 115, N 2. P. 348–352. doi: 10.1097/01.mlg.0000154752.94055.72

REFERENCES

1. Altinyazar HC, Ozdemir H, Koca R, et al. Epinephrine in digital block: color Doppler flow imaging. *Dermatol Surg*. 2004;30(4–1):508–511. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30165.x
2. Budny PG, Regan PJ, Roberts AHN. The estimation of blood loss during burns surgery. *Burns*. 1993;19(2):134–137. doi: 10.1016/0305-4179(93)90036-8
3. Cartotto R, Kadikar N, Musgrave MA, et al. What are the acute cardiovascular effects of subcutaneous and topical epinephrine for hemostasis during burn surgery? *J Burn Care Rehabil*. 2003;24(5):297–305. doi: 10.1097/01.BCR.0000085847.47967.75
4. Farny B, Fontaine M, Latarjet J, et al. Estimation of blood loss during adult burn surgery. *Burns*. 2018;44(6):1496–1501. doi: 10.1016/j.burns.2018.04.019
5. Gacto P, Miralles F, Pereyra JJ, et al. Haemostatic effects of adrenaline-lidocaine subcutaneous infiltration at donor sites. *Burns*. 2009;35(3):343–347. doi: 10.1016/j.burns.2008.06.019
6. Gigengack RK, Verhees V, Koopman-van Gemert AWMM, et al. Cell salvage in burn excisional surgery. *Burns*. 2021;47(1):127–132. doi: 10.1016/j.burns.2020.06.030
7. Grissinger M. Fatalities after inadvertent injections of topical epinephrine. *P. T*. 2013;38(9):496–517.
8. Green D, Walter J, Heden R, Menacker L. The effects of local anesthetics containing epinephrine on digital blood perfusion. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1979;82(2):98–110. doi: 10.7547/87507315-82-2-98
9. Kamibayashi T, Hayashi Y, Sumikawa K, et al. Enhancement by propofol of epinephrine-induced arrhymias in dogs. *Anesthesiology*. 1991;75(6):1035–1040. doi: 10.1097/00000542-199112000-00016
10. Luo G, Fan H, Sun W, et al. Blood loss during extensive escharectomy and auto-microskin grafting in adult male major burn patients. *Burns*. 2011;37(6):790–793. doi: 10.1016/j.burns.2011.01.021
11. Marsden NJ, Van M, Dean S, et al. Measuring coagulation in burns: an evidence-based systematic review. *Scars, Burns and Healing*. 2017;3:2059513117728201. doi: 10.1177/2059513117728201
12. Moog P, Dozan M, Betzl J, et al. WALANT-Epinephrine injection may lead to short term, reversible episodes of critical oxygen saturation in the fingertips. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021;141(3):527–533. doi: 10.1007/s00402-020-03744-5
13. McNamara CT, Greyson M. Digital ischemia after lidocaine with epinephrine injection in a patient with primary Raynaud's phenomena. *Case Rep Plast Surg Hand Surg*. 2022;9(1):193–196. doi: 10.1080/23320885.2022.2117702
14. Papp AA, Uusaro AV, Ruokonen ET. The effects of topical epinephrine on haemodynamics and markers of tissue perfusion in burned and non-burned patients requiring skin grafting. *Burns*. 2009;35(6):832–839. doi: 10.1016/j.burns.2008.10.001
15. Posluszny JA, Gamelli RL. Anemia of thermal injury: combined acute blood loss anemia and anemia of critical illness. *J Burn Care Res*. 2010;31(2):229–242. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181d0f618

16. Sterling JP, Heimbach DM. Hemostasis in burn surgery — a review. *Burns*. 2011;37(4):559–565. doi: 10.1016/j.burns.2010.06.010
17. Slob J, Gigengack RK, van Baar ME, et al. Effectiveness of tranexamic acid in burn patients undergoing surgery — a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2024;24:91. doi: 10.1186/s12871-024-02471-3
18. Sönmez A, Yaman M, Ersoy B, Numanodlu A. Digital blocks with and without adrenalin: a randomised-controlled study of capillary blood parameters. *J Hand Surg Eur Vol*. 2008;33(4):515–518. doi: 10.1177/1753193408090143
19. Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;88(1):e1–e21. doi: 10.1097/TA.0000000000002508
20. Wang X-X, Liu Q, Sui J-X, et al. Recent advances in hemostasis at the nanoscale. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(23):e1900823. doi: 10.1002/adhm.201900823
21. Wang L, You X, Dai C, et al. Hemostatic nanotechnologies for external and internal hemorrhage management. *Biomater Sci*. 2020;8(16):4396–4412. doi: 10.1039/d0bm00781a
22. Yang JJ, Wang QP, Wang TY, et al. Marked hypotension induced by adrenaline contained in local anesthetic. *Laryngoscope*. 2005;115(2):348–352. doi: 10.1097/01.mlg.0000154752.94055.72

ОБ АВТОРАХ

***Юлия Васильевна Юрова,** канд. мед. наук, научный сотрудник, врач-хирург, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; адрес: Россия, 192242, ул. Будапештская, д. 3; ORCID: 0000-0002-7778-9965; eLibrary SPIN: 3801-8528; e-mail: elf2479@mail.ru

Евгений Владимирович Зиновьев, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела термических поражений, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2493-5498; eLibrary SPIN: 4069-2346; e-mail: evz@list.ru

Павел Константинович Крылов, канд. мед. наук, врач-хирург, отдел термических поражений, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2872-2008; eLibrary SPIN: 5438-9944; e-mail: krylov79@yandex.ru

Ольга Станиславовна Панкратьева, врач-хирург, отдел термических поражений, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-2101-2505; eLibrary SPIN: 8909-5931; e-mail: chany@list.ru

Кирилл Максимович Талалаев, студент, 3-й курс, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-9989-6987; e-mail: talalaev.03@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Yulia V. Yurova,** MD, PhD, Researcher, Surgeon, I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine; address: 3 Budapeshskaya st., Saint Petersburg, 192242, Russia; ORCID: 0000-0002-7778-9965; eLibrary SPIN: 3801-8528; e-mail: elf2479@mail.ru

Evgeny V. Zinoviev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Thermal Lesions, I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia; Professor, Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2493-5498; eLibrary SPIN: 4069-2346; e-mail: evz@list.ru

Pavel K. Krylov, MD, PhD, Surgeon, Burn Department , I.I. Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2872-2008; eLibrary SPIN: 5438-9944; e-mail: krylov79@yandex.ru

Olga S. Pankratieva, Surgeon, Burn Department, I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2101-2505; eLibrary SPIN: 8909-5931; e-mail: chany@list.ru

Kirill M. Talalaev, Student, 3rd year, I.I. Dzhanelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0006-9989-6987; e-mail: talalaev.03@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15557-69

Патогенетический вектор нейровоспаления, психосоматический концепт при бронхиальной астме у детей: перспективы диагностики и терапии

З.В. Нестеренко [1], Е.Ю. Иванина [2]

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

АННОТАЦИЯ

Уровень заболеваемости бронхиальной астмой растет во всем мире. Несмотря на значительные успехи, достигнутые мировой медициной в диагностике и лечении астмы, у половины пациентов, получающих стандартную терапию, не удается достичь контроля заболевания. В результате проведенных исследований на клеточно-молекулярном уровне найдено подтверждение аллергической теории происхождения болезни. Но исследованиями на микроуровне нельзя объяснить причины развития хронического воспаления при астме в масштабе всего организма. Иммунная система не автономна и регулируется нейроэндокринной системой. При анализе гормонального статуса больных бронхиальной астмой отмечено снижение адаптации к стрессу. Для бронхиальной астмы характерно состояние хронического психоэмоционального напряжения, поддержанию которого способствуют нарушения нейроэндокринной регуляции. В развитии астмы большое значение имеет психологическая составляющая. В связи с этим только фармакологический подход не решает проблем психологического характера, возникает необходимость применения методов психологической коррекции пациентов с астмой. Кроме того, большое число исследований посвящено изучению сходства астмы и эпилепсии. Применение антиконвульсантов значительно улучшает состояние пациентов с эпилепсией и астмой. При тяжелой аллергической эозинофильной астме предполагается использование нейропротектора декспрамипексола, обладающего эозинофилснижающим, кортикосберегающим эффектом. Основной причиной развития астмы целесообразно считать дизрегуляцию нейроиммуноэндокринной системы, вызывающей, как следствие, воспаление и бронхоспазм. Учитывая значимость регуляторных систем в патогенезе астмы, целесообразно выделять нейрофенотип заболевания. Для повышения эффективности терапии целесообразно в дополнение к общепринятым схемам лечения добавлять антиконвульсанты и методы психологической коррекции.

Ключевые слова: астма; дети; нейрофенотип; нейроэндокринная регуляция; психокоррекция; эпилепсия; антиконвульсанты.

Как цитировать

Нестеренко З.В., Иванина Е.Ю. Патогенетический вектор нейровоспаления, психосоматический концепт при бронхиальной астме у детей: перспективы диагностики и терапии // Педиатр. 2024. Т. 15, № 5. С. 57–69. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15557-69

Рукопись получена: 14.08.2024 **Рукопись одобрена:** 19.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15557-69

Pathogenetic vector of neuroinflammation, psychosomatic concept in asthma in children: prospects for diagnosis and therapy

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

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

ABSTRACT

Asthma incidence is increasing worldwide. Despite significant advances made by world medicine in the diagnosis and treatment of asthma, half of patients receiving standard therapy fail to achieve disease control. As a result of the research, confirmation of the allergic theory of the origin of the disease was found. In 70–80 % of cases, children have an allergic variant of inflammation in asthma. But studies at the micro level cannot explain the causes of the development of chronic inflammation in asthma on a whole-organism scale. The immune system is not autonomous and is regulated by the neuroendocrine system. When analyzing the hormonal status of patients with asthma, a decrease in adaptation to stress was noted. Asthma is characterized by a state of chronic psycho-emotional stress, the maintenance of which is facilitated by disturbances in neuroendocrine regulation. The psychological component is of great importance in the development of asthma. In this regard, the pharmacological approach alone does not solve problems of a psychological nature; there is a need to use methods of psychological correction for patients with asthma. In addition, a large number of studies have examined the similarities between asthma and epilepsy. The use of anticonvulsants significantly improves the condition of patients with epilepsy and asthma. In severe allergic eosinophilic asthma, it is possible to use the neuroprotector dexpramipexole with the effect of reducing the level of eosinophils and a cortico-sparing effect. Thus, the main cause of asthma development is dysregulation of the neuro-immuno-endocrine system, which results in inflammation and bronchospasm. Considering the importance of regulatory systems in the pathogenesis of asthma, it is advisable to identify the neurophenotype of the disease to increase the effectiveness of treatment and the use of anticonvulsants and psychological correction should be considered in addition to the adopted therapeutic program.

Keywords: asthma; children; neurophenotype; neuroendocrine regulation; psychocorrection; epilepsy; anticonvulsants.

To cite this article

Nesterenko ZV, Ivanina EYu. Pathogenetic vector of neuroinflammation, psychosomatic concept in asthma in children: prospects for diagnosis and therapy. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):57–69. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15557-69

Received: 14.08.2024 **Accepted:** 19.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) известна человечеству более 3000 лет, но в последние десятилетия она стала серьезной медико-социальной проблемой из-за высокого уровня заболеваемости, инвалидизации. Во всем мире страдают БА около 360 млн человек, и 10–14 % из них — дети. Несмотря на огромные успехи, достигнутые в диагностике и лечении этой патологии, заболеваемость БА продолжает расти. Ежегодно от астмы во всем мире умирают до 400 тыс. человек. К сожалению, более половины пациентов с БА, получающих базисную терапию, не имеют контроля заболевания, что сопряжено с высоким риском развития обострений.

В России распространенность БА среди взрослых составляет 6,9 %, среди детей и подростков колеблется от 10,6 до 16,9 % в разных регионах страны [5].

Диагностика БА, ввиду гетерогенности и многоликости проявлений, представляет определенные сложности для врачей первичного звена. Безусловно, залог успеха терапии БА — ранняя диагностика с установлением фено-эндотипов заболевания на основании особенностей генетических, фенотипических и психосоциальных характеристик пациента с последующим назначением индивидуальной таргетной терапии, тщательным мониторингом динамики клинических симптомов [16, 41].

К сожалению, нельзя не отметить отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта астмы с использованием современных средств — сохраняется угроза обострений, осложнений и снижение качества жизни.

Необходимость проведения терапии БА в течение всей жизни пациента, и очень часто — с повышением объемов препаратов, заставляет усомниться в достаточности этого подхода, не ставя под сомнение его необходимость. Это побуждает к поиску других направлений в терапии астмы [1].

Улучшением диагностики и лечения БА человечество обязано важным открытиям в области молекулярной аллергологии. Но молекулярные процессы, лежащие в основе всех вариантов заболевания, клинически закономерно проявляются через системные патофизиологические механизмы. Отсутствие ясности в понимании причинно-следственной связи механизма развития астмы порождает многочисленные описательные клинические варианты, и без радикального воздействия на причину возникновения астмы исключается возможность выздоровления как такового [1]. Оценка решающей роли дерегуляции нейроиммуноэндокринной системы в формировании астмы, как основной причины патологии, с последующим развитием, как следствие, воспаления и бронхообструкции, позволит принципиально изменить терапевтическую тактику и, возможно, добиться исцеления.

ЗНАЧЕНИЕ АЛЛЕРГИИ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Для установления причин развития БА было проведено огромное количество клинических и иммунологических исследований. Удалось найти подтверждение аллергической теории происхождения болезни, согласно которой астма с приступами удушья, бронхоспазмом, гиперреактивностью бронхов, гиперсекрецией слизи возникает в результате аллергической реакции.

С помощью методов молекулярной аллергологии установлено, что при иммунологической фазе аллергической реакции аллергены проникают через эпителий и с помощью специализированных антигенпрезентирующих клеток (дендритных клеток, макрофагов, В-лимфоцитов) доставляются в лимфоидные органы (в селезенку и лимфатические узлы) для взаимодействия с Т-лимфоцитами. В результате этого процесса Т-лимфоциты активируются, что проявляется индукцией синтеза цитокинов, ростковых факторов с последующей пролиферацией клонов специфических Т-клеток (Т-хелперы второго типа — Th2), продуцирующие IL-4, IL-5, IL-13. Поляризация Th1/Th2 стала основой объяснения причин астмы. Повышенная выработка IL-5 вызывает эозинофилию, тогда как IL-4 и IL-13 переключают работу В-лимфоцитов на выработку IgE. IL-4 усиливают переключение Th0 на Th2, активируя лейкоциты и эозинофилы. Th2-клетки как основа гуморального иммунитета, включающего продукцию основных классов антител, способствуют инфильтрации эозинофилов, и участвуют в патогенезе астмы. Они служат противовесом иммунных ответов, вызываемых Th1 [5, 7].

Эозинофилы играют важную роль в развитии воспаления дыхательных путей при БА и определяются в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и в биопсийном материале не только во время обострения, но и в ремиссии заболевания. Синтез IL-5 и эотаксина в очаге аллергического воспаления приводит к дополнительному созреванию и высвобождению эозинофилов из костного мозга в кровь. Все эотаксины экспрессируются в ответ на IL-4 или IL-13 [21].

При обострении заболевания наблюдаются признаки активации эозинофилов и повышенной секреции ими медиаторов, среди которых следует выделить высокотоксичные основные белки (главный основной протеин и эозинофильный катионный протеин). Эозинофилы — основной источник лейкотриенов бронхиальной слизистой оболочки. Роль лейкотриенов в патогенезе БА разнообразна: они вызывают гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек тканей, нейрональную дисфункцию, а также нарушают цилиарный механизм и привлекают клетки в очаг воспаления.

Такие же цитокины и хемокины могут продуцироваться и другими клетками иммунной системы (цитотоксическими Т-лимфоцитами, NK-клетками, эозинофилами, тучными клетками и базофилами). Воспаление дыхательных

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15557-69

путей тесно связано с гиперактивностью их гладких мышц по отношению к различным раздражителям — холодному и сухому воздуху, резким запахам и табачному дыму [33].

Источник цитокинов и хемокинов, поддерживающих секрецию факторов роста и эозинофильное воспаление, — это эпителиальные клетки. В ответ на аллергены эти клетки экспрессируют IL-25 (IL-17E), который играет важную роль в инициировании бронхиальной астмы. Сигнальные цитокины IL-25 и IL-33 — это ключевые промоторы воспаления 2-го типа. Роль IL-25 — активно включаться в регуляцию синтеза IgE и в другие механизмы патогенеза атопических аллергических заболеваний.

IL-25 тесно связан с тимус-стромальным лимфопоэтином (TSLP), который активирует дендритные клетки к продукции хемокинов, способствующих миграции Th2-лимфоцитов и дифференцировке наивных CD4 и CD8 Т-лимфоцитов в эффекторные клетки аллергического фенотипа. $CD8^+$ Т-клетки (Т-супрессоры) не играют ведущей роли в инициации аллергического воспаления, но вносят важный вклад в хронизацию процесса.

После повторной экспозиции аллергена наступает дегрануляция тучных клеток вследствие связывания IgE. Хроническое воспаление в дыхательных путях при БА формируется вследствие патологической продукции аллергенспецифических IgE, их фиксации на слизистой оболочке дыхательных путей, индукции иммунного воспаления при участии эозинофилов, тучных клеток [33].

Тучные клетки могут опосредовать острую воспалительную реакцию астмы, секретируя большое количество провоспалительных и проконстрикторных медиаторов дыхательных путей. При стимуляции тучные клетки высвобождают 5-гидрокситриптамин (5-НТ), взаимодействуют с 5-НТ 2-рецепторами в парасимпатических нервах, таким образом высвобождая ацетилхолин (АХ) — эндогенный нейромедиатор, усиливающий бронхоконстрикцию. Тучные клетки также могут продуцировать трансформирующий фактор роста β (TGF-β), чтобы индуцировать фосфорилирование β2-адренергических рецепторов в гладкой мускулатуре бронхов [33].

Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (ILC2) играют важную роль в иммунной регуляции, высвобождая цитокины 2-го типа, срабатывая как двойники Th2. Помимо ответа на алармины IL-25, IL-33 и TSLP характеризуются выработкой амфирегулина и цитокинов 2-го типа, включая IL-4, IL-5 и IL-13.

Следует отметить, что значительные успехи в изучении патогенеза БА на клеточно-молекулярной основе не объясняют причин развития хронического воспаления при БА на организменном уровне, носящего многоступенчатый характер [33].

ДЕРЕГУЛЯЦИЯ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Физиологическое значение регуляции деятельности и функций живых систем — адаптивная роль. Обеспечивая необходимую меру деятельности организма на разных структурно-функциональных уровнях, начиная с внутриклеточных процессов и заканчивая высшими системными отношениями, регуляция играет роль и контролирующего механизма. Изменение меры, обусловленное нарушением регуляции, представляет собой результат дерегуляции. Нарушенная мера жизнедеятельности сама становится эндогенной причиной формирования дизрегуляционной патологии [2].

Необходимое условие реализации этих форм патологии на клеточном, системном, организменном уровнях — это преодоление многоуровневой контролирующей регуляции патогенных влияний со стороны первично измененных структур.

Выяснение механизмов дерегуляционной патологии необходимо для создания новых методов диагностики и лечения соответствующих расстройств.

Иммунная система регулируется нейроэндокринной системой и, прежде всего, нервной системой. Тесные взаимодействия основных регулирующих систем, что обеспечивается посредством пептидергических и аминергических нейронов (нервных волокон), иммунокомпетентных клеток, продуцирующих различные пептидные молекулы в висцеральных органах иммунной и нервной системах, изучает нейроиммуноэндокринология [2].

РОЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Эндокринная система регулирует деятельность внутренних органов посредством гормонов, выделяемых эндокринными клетками непосредственно в кровь либо диффундирующих через межклеточное пространство. Представлена эндокринная система железами внутренней секреции и диффузной эндокринной системой (APUD-клетками).

Нейроэндокринная система координирует и регулирует деятельность практически всех органов и систем организма, обеспечивает его адаптацию к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, сохраняя постоянство внутренней среды, необходимое для поддержания нормальной жизнедеятельности данного индивидуума. Функция нейроэндокринной системы возможна только в тесном взаимодействии с иммунной системой.

Особую роль в патогенезе БА играет гипоталамус, подкорковые нервные структуры, кора больших полушарий

и зависящая от их функции вегетативная нервная система. Регулирующее влияние эндокринной системы при бронхиальной астме осуществляется через системы:

- гипоталамус – гипофиз – надпочечники (ГГНС) — кортиколиберин – адренокортикотропный гормон (АКТГ) – кортикостероиды – лимфоцит;
- гипоталамус – гипофиз – тимус (ГГСТ) — соматолиберин – соматотропный гормон – тимус – лимфоцит;
- гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа — тиролиберин – тиреоидные гормоны.

ГГНС оказывает регулирующий эффект прежде всего на систему гуморального иммунитета, ГГСТ — на клеточное звено. Наличие опиатных нейропептидов и опиатных рецепторов в лимбической системе, гипоталамусе, секреторных клетках надпочечников обеспечивает функциональное единство нейроиммуноэндокринного комплекса [7, 30].

По мнению исследователей, дисфункция ГГНС может носить первичный характер и быть **одним из ведущих патогенетических механизмов в формировании и персистировании хронического аллергического процесса** [14].

Активация ГГНС происходит на фоне разбалансировки процессов продукции и высвобождения гуморальных факторов центрального звена нейроэдокринной регуляции, что, безусловно, приводит к дефициту данных адаптивных нейрогормонов в общем кровотоке [37]. Отмечено, что при обострении БА средний уровень кортизола достоверно снижается, а уровень АКТГ повышается по сравнению с гормонами здоровых детей. Данный факт свидетельствует о повышении активности стресс-реализующей системы в основном за счет ее гипофизарного компонента. При этом не наблюдалось восстановления уровня кортизола в периоде ремиссии, что свидетельствует о сниженной адаптации к стрессовым воздействиям.

Многие структуры центральной нервной системы (ЦНС), особенно мозга, имеют многочисленные входы из других отделов ЦНС, и патология этих структур может начинаться не с их прямого повреждения, а с нарушения их регуляции вследствие патогенных влияний со стороны других отделов ЦНС. Это обстоятельство существенно изменяет представление о патогенезе нервных расстройств и имеет большое значение для создания комплексной патогенетической терапии.

Глубокие нейроиммунные нарушения лежат в основе воспаления слизистой оболочки бронхов, бронхоспазма, и становятся причиной развития клинических симптомов этого заболевания [8].

Нарушения деятельности эфферентного звена вегетативных рефлекторных дуг, связанные с количественными изменениями в выделении трансмиттеров (ацетилхолина, норадреналина, гистамина, серотонина) и ферментов их деградации (ацетилхолинэстеразы), вносят существенный вклад в развитие патологического процесса при БА. Однако явления, лежащие в основе этих нарушений, недостаточно выяснены [8, 9]. Отмечено повышение холинэргического, адренергического, неадренергического и нехолинергического контроля (НАНХ), а также снижение адренергической и НАНХ-ингибирующей регуляции [31, 38].

При атопической БА доказано нарушение в гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системе [7, 30]. Учитывая значимость регуляторных систем в патогенезе астмы, целесообразно выделять нейрофенотип астмы, что позволяет объективно оценить решающую роль, которую играет основная причина патологии — дерегуляция нейроиммуноэндокринной системы, определяющая, как следствие, воспаление и бронхообструкцию [43].

НЕЙРОИММУННОЕ ЗВЕНО В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Начало развития аллергического воспаления начинается с воздействия аллергена и его захват антигенпрезентирующими **дендритными клетками (ДК)**. Нервная система регулирует ДК с помощью нейропептидов (субстанция Р, SP), секретируемых легочными нейроэндокринными клетками (PNEC), которые ингибируют созревание ДК, уменьшая активацию и пролиферацию антигенспецифических Т-клеток. Субстанция Р индуцирует миграцию ДК в дренирующие лимфатические узлы, где инициируется дифференцировка клеток Th2 [43].

Важную роль в патогенезе БА играют **тучные клетки,** провоспалительные медиаторы которых усиливают бронхоконстрикцию. После воздействия аллергена тучные клетки легких могут производить определенное количество нейротрофина (NT4) [32], усиливая иннервацию гладкой мускулатуры бронхов, вызывая долговременную дисфункцию дыхательных путей. TGF-β, выделяемый тучными клетками, снижает эффект дилатации дыхательных путей β2-агонистов.

Тучные клетки тесно взаимодействуют с **парасимпатическими нейронами**, усиливая сужение бронхов вследствие действия ацетилхолина. При возникновении аллергической астмы тучные клетки активируются и влияют на активность гладкой мускулатуры бронхов, регулируемых нервной системой, что приводит к стойкому сужению дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности [27, 29].

Эозинофилы считаются важным видом эффекторных клеток при развитии аллергической астмы. Обширная инфильтрация эозинофилов вокруг дыхательных путей считается признаком аллергической астмы [23, 43]. Эозинофилы активируются, высвобождая основной белок, который является антагонистом мускаринового рецептора М2, тем самым усиливая парасимпатическую опосредованную бронхоконстрикцию.

ILC2 (лимфоидные клетки врожденного иммунитета 2-го типа) играют важную роль при астме, как в нервной, так и в иммунной регуляции, выделяя цитокины 2-го типа.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15557-69

Помимо ответа на алармины IL-25, IL-33 и TSLP, которые высвобождаются эпителием, ILC2 также могут регулироваться другими стимулами. Вазоактивный интестинальный пептид (VIP), принадлежащий неадренергической, нехолинергической (NANC) системе, является одним из наиболее мощных эндогенных бронходилататоров и, как предполагается, обладает противовоспалительным действием, оказывает положительное стимулирующее действие на ILC2, экспрессирующие множество нейропептидных рецепторов. ILC2 становятся важным звеном в нейроиммунной регуляции легких [43]. VIP влияет на процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, выживания Т-лимфоцитов, регулирует продукцию антител, цитокинов, других регуляторных субстанций пептидной и непептидной природы, а также предохраняет популяции $CD4^+$- и $CD8^+$-лимфоцитов от апоптоза [39].

Существуют и другие типы клеток врожденного иммунитета: **макрофаги, базофилы и нейтрофилы**. Особая группа макрофагов была обнаружена вблизи крупных бронхов и нервов дыхательных путей и названа макрофагами, ассоциированными с нервами и дыхательными путями. Макрофаги этого типа могут активировать нейроны для производства колониестимулирующего фактора [40], а также способствуют развитию легочного фиброза [20].

Результаты многочисленных исследований показали, что **фактор роста нервов** (NGF) играет важную роль в нейроиммунной регуляции воспаления дыхательных путей, усугублении воспаления и их ремоделировании за счет активации Th2. NGF — это широкая и мощная молекула, участвующая в нейроиммунном воспалении. Уровень NGF значительно увеличивается при аллергической астме, особенно в хронической фазе [26].

Особого внимания заслуживает афферентный нервный аппарат бронхиального дерева при БА, ибо стенка бронха, включающая различные тканевые компоненты (эпителий, соединительную и мышечную ткани, кровеносные сосуды), представляет собой сплошное рефлексогенное поле. Сенсорные нервные окончания обнаружены во всех тканях бронхиальной стенки [4, 27]. При астме тонус дыхательных путей повышается главным образом за счет сокращения гладкой мускулатуры бронхов, индуцированного ацетилхолином, образующегося двумя путями — нейрональным (классическим) и ненейрональным. Первый выделяется из нервов, таких как блуждающие и парасимпатические, второй поступает из эпителиальных клеток и макрофагов, которые являются основным источником ацетилхолина в мелких дыхательных путях [15].

Чрезмерное отложение коллагена и субэпителиальный фиброз — особенность ремоделирования дыхательных путей. Почти все эти механизмы связаны с активацией фибробластов и их трансдифференцировкой в миофибробласты. TGF-β1 считается одним из важных факторов в этом процессе [19, 42]. Активированный эпителий дыхательных путей — основной источник NGF при аллергическом воспалении дыхательных путей [21].

PNEC (легочные нейроэндокринные клетки) обладают как нервными, так и эндокринными свойствами. Это единственные иннервируемые клетки в эпителии легких, а цитоплазма PNEC богата центральными везикулами, содержащими множество видов веществ, таких как амины, ферменты, метаболизирующие амины, пурины, нейроэндокринные маркеры, функциональные белки и т. д. [17]. PNEC могут служить центром нейроиммунной регуляции в дыхательных путях при БА [13]. PNECs активируют ILC2 путем секреции нейропептидов, тем самым усиливая стимуляцию аллергеном иммунных клеток при астме. PNEC — основной источник гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в легких. Эта кислота, секретируемая PNEC, может способствовать трансформации кубических клеток вокруг PNEC в бокаловидные клетки. Кроме того, ГАМК приводит к избыточной секреции слизи в бокаловидных клетках дыхательных путей, воздействуя на рецепторы ГАМК типа α и ГАМК типа β, ухудшая симптомы астмы. PNEC могут напрямую стимулировать ILC2 к выработке IL-5, IL-13 и других цитокинов [10, 12, 43].

С открытием PNEC функциям нейрорегуляции в физиологических и патологических аспектах астмы стали уделять больше внимания, но исследований в этом направлении проведено мало. Есть еще много вопросов, на которые предстоит ответить [43].

Между нейрогенными и ненейрогенными воспалительными механизмами существует тесная связь, и нельзя исключить, что в основе астмы лежит нейрогенный фактор, а воспалительный процесс вторичен [11].

Если объединить представленные регуляторные компоненты каждой системы в единую функциональную систему, то можно использовать понятие «диффузная нейроиммуноэндокринная система — ДНИЭС» (diffuse neuro-immuno-endocrine system — DNIES) [8]. Эта система бронхолегочного аппарата представлена как одиночными нейроэндокринными клетками (НЭК), так и их скоплениями, названными нейроэпителиальными тельцами (НЭТ). Нейроэндокринные клетки расположены в эпителии носа, верхних дыхательных путей и на всем протяжении бронхиального дерева, причем в большей степени в субсегментарных бронхах, чем в более крупных. Кроме того, они обнаруживаются и в мелких ветвях воздухоносных путей, в терминальных бронхиолах, в ацинусах они очень редки. Нейроэпителиальные тельца, напротив, расположены только в слизистой оболочке внутрилегочных бронхов и в альвеолах [8, 27]. Показано, что к НЭТ подходят афферентные и эфферентные нервные окончания холинергических, адренергических и пептидергических нервных волокон [28].

Пептидергические нервные волокна экспрессируют такие нейропептиды, как SP (субстанция Р — ундекапептид), VIP, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), нейронспецифическая энолаза и др. Один из нейромедиаторов в этих нервных волокнах — оксид азота (NO). Нервные окончания, содержащие NO-синтазу, проникают между клетками НЭТ.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15557-69

Функционирование НЭК и НЭТ в дыхательной системе связано с выделением ими различных биогенных аминов и регуляторных пептидов. Выделяемые гормоны, с одной стороны, могут поступать в межклеточное пространство и взаимодействовать с окружающими эпителиальными клетками, фибробластами, эндотелиальными, гладкомышечными клетками и нервными окончаниями, и тогда они действуют локально паракринным путем, с другой — нейрокринным в качестве нейротрансмиттеров и/или нейромодуляторов [10, 22]. Следует отметить, что в секреторных гранулах НЭК содержится, как правило, несколько биогенных аминов и пептидов, поэтому при соответствующей стимуляции НЭК происходит одновременное выделение нескольких гормонов путем экзоцитоза, что реализуется в их разностороннем влиянии на многие физиологические процессы в организме [8].

Одна из важнейших функций легочных гормонов — иммуномодулирующая. Известно, что выделяемые НЭК регуляторные пептиды прежде всего напрямую воздействуют на иммунокомпетентные клетки, поскольку на лимфоцитах и макрофагах обнаружены рецепторы к соматостатину, SP, опиоидным пептидам, VIP, вазопрессину и другим нейропептидам. Кроме того, пептиды НЭК способны опосредованно влиять на иммунный ответ, действуя на другие клетки, участвующие в иммунных реакциях [8].

Субстанция P стимулирует фагоцитоз, пролиферацию лимфоцитов, митогенный ответ, вызывает дегрануляцию тучных клеток, а также может активировать действие таких медиаторов, как брадикинин, простагландин E1, играющий существенную роль в формировании аллергических реакций. Среди разнообразных иммуномодулирующих эффектов SP выделяют ее прямое влияние на адгезию Т-лимфоцитов к эндотелию сосудов [28].

Стимулирующее влияние на некоторые звенья иммунитета оказывает бомбезин, который усиливает миграцию лимфоцитов. Холецистокинин стимулирует тимусзависимый иммунный ответ и фагоцитарную активность нейтрофилов. Иммуномодулирующую активность проявляет VIP, который оказывает выраженное иммуносупрессивное влияние на Т-клетки, ингибирует лимфобластную миграцию и митогенный ответ, образование интерферона γ (IFN-γ) и IL-2 лимфоцитами, стимулированными митогеном. Кроме того, VIP способствует образованию IgA В-клетками, участвуя, таким образом, в иммунном процессе слизи [25].

Соматостатин и серотонин (5-НТ) ингибируют пролиферацию лимфоцитов. 5-НТ, кроме того, подавляют и антителообразование. Показано влияние мелатонина (основной гормон эпифиза, регулятор циркадного ритма; имеет антиоксидантную активность) на клеточно-опосредованные и гуморальные звенья иммунитета. В том числе установлена экспрессия G-протеин-связанных рецепторов к мелатонину на клеточной мембране Т-хелперов. Мелатонин, связываясь с этими рецепторами, стимулирует освобождение IFN-γ, IL-2, а также опиоидных цитокинов. Кроме того, мелатонин увеличивает продукцию IL-1, IL-6, IL-12 моноцитами, повышает активность плазматических клеток, усиливает антителообразование [12].

Нарушения нейроэндокринной регуляции способствуют поддержанию при БА хронического психоэмоционального напряжения или стресса, нейроиммунные нарушения участвуют не только в развитии заболевания, но и в ремоделировании дыхательных путей [12].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

В происхождении БА отмечают тесное переплетение психических и соматических факторов, возникновение сложных причинно-следственных связей. Из-за этого БА относят к психосоматическим заболеваниям [9].

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 40 % пациентов с БА, посещающих участковых врачей, относятся к группе психосоматических больных. Согласно современным представлениям в этиологии и патогенезе психосоматических заболеваний существенную роль играют психологические факторы (индивидуально-психологические особенности человека и связанные со стереотипами его поведения, реакциями на стресс и способами переработки внутриличностного конфликта), расстройства в связи с развитием телесной реакции на конфликтное переживание, в последующем ассоциирующиеся с морфологически устанавливаемыми изменениями и патологическими нарушениями в органах. В механизмах бронхиальной астмы психологическая составляющая имеет большое значение [9].

Для пациентов с астмой характерна уязвимость к стрессу и усиление симптомов, вызванных эмоциями. Поскольку психологический стресс, а также расстройства настроения и тревожные состояния, по-видимому, усиливают выраженность симптомов БА, можно предположить, что передача нервных сигналов между мозгом и легкими, по крайней мере частично, модулирует воспалительную реакцию и функцию легких. Однако точная природа нервных путей, участвующих в модуляции симптомов астмы, неизвестна.

Использование функциональной магнитно-резонансной томографии для измерения нервных сигналов в ответ на специфические для астмы эмоциональные сигналы после воздействия аллергена позволило определить активацию передней островковой коры. Эти результаты показывают, что фенотипы астмы можно идентифицировать по нейронной реактивности различных звеньев мозга, участвующих в обработке эмоциональной информации. Лица с большей активацией передней островковой доли в ответ на психологические стимулы, связанные с астмой, демонстрируют более сильные воспалительные сигналы в легких, повышенную тяжесть заболевания и могут отражать подгруппу больных, наиболее уязвимых к развитию

психопатологии. Выявленная определенного типа нейронная активность при БА, что в значительной степени влияет на течение заболевания, позволяет использовать термин «нейрофенотип» [32].

Вовлеченность в процесс передней островковой коры, интегрирующей сенсорные и эмоциональные стимулы, не исключает роль взаимопотенцирования физиологических и эмоциональных процессов. Установлено, что хронический стресс и отсутствие психосоциальной поддержки — это предрасполагающие факторы для развития (или обострения) воспалительных изменений, характерных для астмы. Острые стрессорные воздействия могут вызывать обострение заболевания, влияя на активность воспалительного процесса. Наличие хронического стресса вызывает (или усиливает) явления гормонорезистентности (снижается эффект воздействия гормонов коры надпочечников на активность воспалительного процесса), что приводит к необходимости увеличения объема терапии [32].

Для снижения уровня воспаления в бронхах необходимо увеличить концентрацию гормонов. В международных стандартах лечения БА реализуется именно такой подход; универсальным препаратом при БА считают ингаляционные кортикостероиды. Первоначальная задача в терапии БА — не допустить тяжелого обострения и выраженной дыхательной недостаточности, что невозможно при использовании только базисного лечения. Необходимость проведения терапии БА в течение жизни пациента, и очень часто с повышением объемов препаратов, заставляет усомниться в достаточности этого подхода, не ставя под сомнение его необходимость [1].

Таким образом, для достижения высокой эффективности лечения необходимо дополнение принятых стандартов терапии БА методами психологической коррекции, изменяющими паттерн активности головного мозга в сторону нормализации взаимодействия отделов мозга, в первую очередь, островковой коры [32].

Психологическая коррекция при астме должна преследовать как минимум две цели: нивелировать влияние ЦНС на нейроиммунные процессы, приводящие к хроническому воспалению и его обострениям; уменьшить потенцирующее влияние отрицательных эмоций на субъективное восприятие затрудненного дыхания [6].

Приступ удушья при БА условно складывается из нескольких составных частей, имеющих значение для пациента:

- фоновое эмоциональное состояние (например, «тревожное ожидание» приступа удушья — пациент постоянно «прислушивается» к своему состоянию, трактуя малейшие изменения ритма дыхания как начало приступа);
- объективное нарушение бронхиальной проходимости на фоне хронического воспаления, динамически изменяющееся, реализующееся при максимальной выраженности в приступ удушья;
- адекватный или неадекватный уровень восприятия дыхательного дискомфорта и немедленная эмоциональная реакция (тревога, страх);
- когнитивная и поведенческая реакция (необходимость немедленного лечения, вызова скорой помощи, гипертрофированное избегание провоцирующих факторов и сложных ситуаций).

Однако все перечисленные факторы обладают свойством взаимного потенцирования, что необходимо учитывать в лечении пациента с БА [6].

На основании проведенных исследований было предложено использовать программу медитации осознанности или майндфулнесс-терапии (mindfulness therapy) [18]. Осознанность — это саморегуляция внимания с отношением любопытства, открытости и принятия с направлением своего фокуса на внешний или внутренний мир и восприятием его таким, как он есть: без критики, оценки и осуждения. Этот подход не противоречит существующим в медицине стандартам, а лишь объединяет возможности, предположенные и доказанные нейронаукой, с необходимостью надежной защиты пациента с помощью фармакотерапии.

Необходимо продолжать изучать влияние медитации с использованием информативных нейроанатомических методов измерения функций мозга (функциональная магнитно-резонансная томография), так как продемонстрировано заметное влияние на мозг и иммунную функцию короткой программы обучения медитации осознанности.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК НЕЙРОПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Нельзя не отметить активный научный поиск причин развития БА для выявления новых терапевтических мишеней. Интерес представляют работы M. Lomia и соавт. [24]. Эти исследователи небезосновательно считают БА заболеванием, имеющим схожие патогенетические механизмы с эпилепсией и другими нейрогенными пароксизмальными и/или воспалительными заболеваниями: невралгией тройничного нерва, мигренью, аффективно-респираторными пароксизмами и протекающими с пароксизмальным характером клинических проявлений. Авторы предполагают, что в генерации центральных нейрогенных механизмов при астме участвуют система блуждающего нерва, центральные надсегментарные структуры автономной парасимпатической нервной системы, лимбическая система, некоторые участки гипоталамуса, а также некоторые другие отделы ЦНС, связанные с ними.

Примечательно, что при БА практически никогда не происходит генерализации пароксизмальной активности, что можно объяснить аномально повышенным тонусом блуждающего нерва при этой болезни и препятствием распространению пароксизмальной активности на другие отделы ЦНС. Известно, что стимуляцию блуждающего

нерва в последние годы успешно применяют для лечения случаев эпилепсии, плохо поддающейся фармакотерапии [35]. Возможно, этим можно объяснить высокую эффективность применения некоторых антиконвульсантов для лечения БА, при котором не только предотвращается появление эпизодов клинической манифестации болезни — приступов экспираторной одышки и кашля, но при достаточной длительности лечения происходит уменьшение выраженности скрытого бронхоспазма и хронического воспаления дыхательных путей вплоть до полного их исчезновения. При прерывании лечения происходит возвращение к состоянию, наблюдаемому до лечения. Полное излечение возможно только при многолетнем приеме антиконвульсантов: вероятно, что сроки приема антиконвульсантов до полного излечения индивидуальны, как и при эпилепсии [3, 24].

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА И НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Современные исследования, проведенные в крупных центрах, предполагают использование нейропротектора декспрамипексола* в лечении тяжелой аллергической эозинофильной БА, когда биопрепараты неэффективны. Декспрамипексол представляет собой биодоступную для перорального приема молекулу, ранее разработанную для лечения бокового амиотрофического склероза, которая, как считается, улучшает функцию митохондрий и приводит к увеличению выживаемости, сохранению двигательной функции. Важно отметить, что декспрамипексол хорошо переносится, не имеет дозолимитирующей токсичности и аналогичных нежелательных явлений, по сравнению с плацебо. Проведенные исследования подтверждают эозинофилснижающие свойства декспрамипексола при эозинофильных заболеваниях. Это исследование продемонстрировало, что декспрамипексол — это эффективное средство для снижения уровня эозинофилов в крови у пациентов с эозинофильной астмой. Декспрамипексол имеет тенденцию увеличивать пребронходилататорный объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1), по сравнению с плацебо, даже после прекращения лечения [34].

Терапия с использованием анти-IL-5 препятствует эозинофилопоэзу, апоптозу, а также созреванию и выживанию эозинофилов. Бенрализумаб почти полностью истощает зрелые эозинофилы крови, индуцируя антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность естественными киллерами (NK)-клетками всех клеток, несущих рецептор IL-5α, включая миелобласты, специфичные для линии эозинофилов, тем самым влияя на их общий жизненный цикл. Меполизумаб и реслизумаб уменьшают количество зрелых эозинофилов крови за счет нацеливания на IL-5 и предотвращения его связывания с рецепторами IL-5, что приводит к снижению пролиферации предшественников. Считается, что декспрамипексол ингибирует созревание эозинофилов на стадии эозинофильных промиелоцитов, поэтому его эффект может быть более сходным с действием меполизумаба и резлизумаба. Предположительно декспрамипексол индуцирует остановку созревания эозинофилопоэза (и, возможно, базофилопоэза), что может отражать активность путей, нацеленных на общие клетки-предшественники эозинофилов-базофилов. В настоящее время продолжаются исследования по изучению механизмов и эффективности декспрамипексола, а также его будущей роли в лечении заболеваний, связанных с эозинофилией, включая астму. Предполагается кортикостероидсберегающий эффект декспрамипексола при тяжелой астме [34].

Работы из Великобритании показали, что декспрамипексол не действует на зрелые эозинофилы и как пероральный препарат с хорошей переносимостью может стать альтернативой современным инъекционным биологическим методам лечения. Необходимо проведение тщательного исследования. Учитывая безопасность и переносимость декспрамипексола, будущие более масштабные исследования должны выявить его роль в лечении эозинофильной астмы [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых технологий в области биологии привела к тому, что медицинская наука перешла на уровень исследований межмолекулярных взаимодействий. Возникла необходимость в разработке методов моделирования в астмалогии.

Астма — гетерогенная патология, многофакторное заболевание дыхательных путей с аккумуляцией различных негативных воздействий на организм, сложным взаимодействием генетических, экологических и психосоциальных факторов и формированием сложных причинно-следственных связей. Разделение астмы на фенотипы, эндотипы способствовало лучшему пониманию механизмов ее развития и сформировало более совершенные диагностические и терапевтические инструменты в поддержку стратифицированных/персонализированных вмешательств в подборе индивидуальной терапии и организации наблюдения этих больных. Геномика, молекулярная биология, иммунология и другие взаимосвязанные дисциплины позволили пополнить знания о механизме развития астмы.

Успехи молекулярной аллергологии существенно изменили диагностику и лечение астмы. Но молекулярные процессы клинически проявляются через **системные** патофизиологические механизмы нарушения функций организма, и их манифестация — основа диагностики.

Для успешной терапии БА необходимо не только изучение генетического портрета пациента, его психологических особенностей, экологических рисков, лежащих в основе возникновения астмы, ее обострений,

* Лекарственное средство незарегистрировано в РФ.

но и выявление признаков дизрегуляции нейроиммуноэндокринной системы.

Связь между регуляторными системами сложна. Учитывая значимость регуляторных систем в патогенезе астмы, целесообразно выделять нейрофенотип заболевания, что позволяет объективно оценить решающую роль, которую играет основная **причина** патологии — дизрегуляция нейроиммуноэндокринной системы, определяющая как **следствие** воспаление и бронхообструкцию. Такой подход к диагностике и лечению астмы позволит радикально изменить ситуацию в достижении контроля заболевания.

Без анализа и понимания причинно-следственной связи механизма развития астмы, когда основным терапевтическим вектором остается ликвидация **последствий** дизрегуляторных процессов нейроиммуноэндокринной системы, без радикального воздействия на **причину** возникновения заболевания исключается возможность выздоровления как такового.

Используя **системный** подход наряду с молекулярно-клеточной диагностической основой, можно существенно совершенствовать качество диагностики и лечения, прогнозирования астмы. Психофизиологические факторы предрасположенности к БА демонстрируют важность комплексного подхода к диагностике и лечению, привлечения специалистов других направлений (эндокринологов, психиатров, психотерапевтов), что поможет определиться с новыми терапевтическими стратегиями, которые привели бы не только к более эффективному лечению астмы, но и, возможно, к исцелению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFO

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. b17.ru [Электронный ресурс]. Волнухин А.В. Современная нейронаука о бронхиальной астме. Режим доступа: https://www.b17.ru

2. Дизрегуляционная патология. Руководство для врачей / под ред. Г.Н. Крыжановского. Москва: Медицина. 2002. 632 с.

3. Иванова Н.А., Рыжов И.В., Будзин В.В., Никитина З.С. Повышение концентрации кинуренина в сыворотке крови у детей, больных эпилепсией и бронхиальной астмой // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1988. № 6. С. 21–24.

4. Кириченко В.И., Луценко М.Т. Новые методы исследования в нейроморфологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1998. № 1. С. 35–45. EDN: HRSCMX

5. Межрегиональная общественная организация Российское Респираторное Общество, Всероссийская общественная организация Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов, Общероссийская общественная организация Союз педиатров России. Клинические рекомендации РФ. Бронхиальная астма. Москва, 2021. 118 с.

6. Колосов Г.А., Магсаржав Ц., Канэсиро К.В. Бронхиальная астма: психосоматический концепт в пользу персонализированного подхода. В кн.: Материалы III Международной научной конференции: «Психология: традиции и инновации»; Самара. Самара: ООО «Издательство АСГАРД», 2018. С. 39–41.

7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и доп. Москва, 2012. 182 с.

8. Яблонский П.К., Полякова В.О., Дробинцева А.О., и др. Нейроиммуноэндокринология дыхательной системы. Современное состояние проблемы // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51, № 1. С. 46–57. EDN: MURXHA doi: 10.31857/S0301179820010087

9. Alexander F. Psychosomatic medicine it's principles and applications. New York, 2002. 352 p.

10. Balentova S., Conwell S., Myers A.C. Neurotransmitters in parasympathetic ganglionic neurons and nerves in mouse lower airway smooth muscle // Respir Physiol Neurobiol. 2013. Vol. 189, N 1. P. 195–202. doi: 10.1016/j.resp.2013.07.006

11. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma // Br Med Bull. 1992. Vol. 48, N 1. P. 149–168. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072531

12. Barrios J., Kho A.T., Aven L., et al. Pulmonary neuroendocrine cells secrete gamma-aminobutyric acid to induce goblet cell hyperplasia in primate models // Am J Respir Cell Mol Biol. 2019. Vol. 60, N 6. P. 687–694. doi: 10.1165/rcmb.2018-0179OC

13. Barrios J., Patel K.R., Aven L., et al. Early life allergen-induced mucus overproduction requires augmented neural stimulation of pulmonary neuroendocrine cell secretion // FASEB J. 2017. Vol. 31, N 9. P. 4117–4128. doi: 10.1096/fj.201700115R

14. Buske-Kirschbaum A., Auer K., Krieger S., Weis Blunted S. Cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general

feature of atopic disease? // Psychosom Med. 2003. Vol. 65, N 5. P. 806–810. doi: 10.1097/01.PSY.0000095916.25975.4F
15. Cazzola M., Calzetta L., Matera M.G. Long-acting muscarinic antagonists and small airways in asthma: Which link? // Allergy. 2021. Vol. 76, N 7. P. 1990–2001. doi: 10.22541/au.160870966.64336849/v
16. Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression // Annu Rev Immunol. 2004. Vol. 22. P. 789–815. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104716
17. Cutz E., Pan J., Yeger H., et al. Recent advances and contraversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors // Semin Cell Dev Biol. 2013. Vol. 24, N 1. P. 40–50. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.09.003
18. Davidson R.J., Jackson D.C., Kalin N.H. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience // Psychol Bull. 2000. Vol. 126, N 6. P. 890–909. doi: 10.1037/0033-2909.126.6.890
19. Fang L., Sun Q., Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 3. ID 757. doi: 10.3390/ijms21030757
20. Gao R., Peng X., Perry C., et al. Macrophage-derived netrin-1 drives adrenergic nerve-associated lung fibrosis // J Clin Invest. 2021. Vol. 131, N 1. ID e136542. doi: 10.1172/JCI136542
21. Hahn C., Islamian A.P., Renz H., Nockher W.A. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation // J Allergy Clin Immunol. 2006. Vol. 117, N 4. P. 787–794. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.133
22. Hendifar A.E., Marchevsky A.M., Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease // J Thorac Oncol. 2017. Vol. 12, N 3. P. 425–436. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2222
23. Kanda A., Yasutaka Y., Van Bui D., et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator or bystander? // Biol Pharm Bull. 2020. Vol. 43, N 1. P. 20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
24. Lomia M., Tchelidze T., Pruidze M. Bronchial asthma as neurogenic paroxysmal inflammatory disease: a randomized trial with carbamazepine // Respir. Med. 2006. Vol. 100, N 11. P. 1988–1996. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.018
25. Mandal J., Roth M., Costa L., et al. Vasoactive intestinal peptide for diagnosing exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // Respiration. 2015. Vol. 90, N 5. P. 357–368. doi: 10.1159/000439228
26. Minnone G., De Benedetti F., Bracci-Laudiero L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response // Int J Mol Sci. 2017. Vol. 18, N 5. ID 1028. doi: 10.3390/ijms18051028
27. Nesterenko Z.V., Ivanina Y.Y., Dobrokhotova A.V., et al. Allergic diseases in pediatric patients exposed to radiation from the Chernobyl accident and in children born to radiation-exposed parents. European Academy of Allergy and Immunology Congress, 22–26 June 2013. Milan, Italy. P. 1214.
28. Pan J., Yeger H., Cutz E. Innervation of pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in developing rabbit lung // J Histochem Cytochem. 2004. Vol. 52, N 3. P. 379–389. doi: 10.1177/002215540405200309
29. Patel K.R., Aven L., Shao F., et al. Mast cell-derived neurotrophin 4 mediates allergen-induced airway hyperinnervation in early life // Mucosal Immunol. 2016. Vol. 9, N 6. P. 1466–1476. doi: 10.1038/mi.2016.11
30. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // Lancet. 2018. Vol. 391, N 10122. P. 783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
31. Roth M. Airway and lung remodelling in chronic pulmonary obstructive disease: a role for muscarinic receptor antagonists? // Drugs. 2015. Vol. 75. P. 1–8. doi: 10.1007/s40265-014-0319-0
32. Rosenkranz M.A., Busse W.W., Sheridan J.F., et al. Are there neurophenotypes for asthma? Functional brain imaging of the interaction between emotion and inflammation in asthma // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 8. ID e40921. doi: 10.1371/journal.pone.0040921
33. Rudenko M. The role of co-factors in mast cell activation // EMJ Allergy Immunol. 2023. ID 10301305. doi: 10.33590/emjallergyimmunol/10301305
34. Ruth P., Cusack R.P., Sulaiman I., Gauvreau G.M. Refashioning dexpramipexole — a new horizon in eosinophilic asthma? // Allergy Clin Immunol. 2023. Vol. 152, N 5. P. 1092–1094. doi: 10.1016/j.jaci.2023.09.019
35. Schachter S.C., Saper C.B. Vagus nerve stimulation. Review // Epilepsia. 1998. Vol. 39, N 7. P. 677–686. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01151.x
36. Siddiqui S., Wenzel S., Bozik M.E., et al. Safety and efficacy of dexpramipexole in eosinophilic asthma (EXHALE): A randomized controlled trial // J Allergy Clin Immunol. 2023. Vol. 152, N 5. P. 1121–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2023.05.014
37. Silverman E.S., Breault D.T., Vallone J., et al. Corticotropin-releasing hormone deficiency allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma // J Allergy Clin Immunol. 2004. Vol. 114, N 4. P. 747–754. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.055
38. Sun H., Lin A.-H., Ru F., et al. KCNQ/M-channels regulate mouse vagal bronchopulmonary c-fiber excitability and cough sensitivity // JCI Insight. 2019. Vol. 4, N 5. ID e124467. doi: 10.1172/jci.insight.124467
39. Talbot S., Abdulnour R.E., Burkett P.R., et al. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation // Neuron. 2015. Vol. 87, N 2. P. 341–354. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.007
40. Ural B.B., Yeung S.T., Damani-Yokota P., et al. Identification of a nerve-associated, lung-resident interstitial macrophage subset with distinct localization and immunoregulatory properties // Sci Immunol. 2020. Vol. 5, N 45. ID eaax8756. doi: 10.1126/sciimmunol.aax8756
41. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // Nat Med. 2012. Vol. 18, N 5. P. 716–725. doi: 10.1038/nm.2678
42. Wnuk D., Paw M., Ryczek K., et al. Enhanced asthma-related fibroblast to myofibroblast transition is the result of profibrotic TGF-Beta/Smad2/3 pathway intensification and antifibrotic TGF-β/Smad1/5/(8)9 pathway impairment // Sci Rep. 2020. Vol. 10. ID 16492. doi: 10.1038/s41598-020-73473-7
43. Zhang N., Xu J., Jiang C., Lu S. Neuro-Immune regulation in inflammation and airway remodeling of allergic asthma // Front Immunol. 2022. Vol. 13. ID 894047. doi: 10.3389/fimmu.2022.894047

REFERENCES

1. b17.ru [Internet]. Volnukhin A.V. Modern neuroscience of bronchial asthma. Available from: https://www.b17.ru (In Russ.)
2. Kryzhanovsky GN, editor. *Dysregulation pathology. Manual for physicians*. Moscow: Meditsina; 2002. 632 p. (In Russ.)

3. Ivanova NA, Ryzhov IV, Budzin BB, Nikitina ZS. Increased concentration of kynurenine in serum in children with epilepsy and bronchial asthma. *Soviet neurology and psychiatry*. 1988;(6):21–24. (In Russ.)
4. Kirichenko VI, Lutsenko MT. New investigation methods in neuromorphology. *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 1998;(1):35–45. EDN: HRSCMX
5. Interregional public organization Russian Respiratory Society, All-Russian public organization Association of Allergologists and Clinical Immunologists, All-Russian public organization Union of Pediatricians of Russia. *Clinical Recommendations of the Russian Federation. Bronchial asthma*. Moscow; 2021. 118 p. (In Russ.)
6. Kolosov GA, Magsarjav C, Kanesiro KW. Bronchial asthma: a psychosomatic concept in favor of a personalized approach. In: *Proceedings of the III International science conferences: "Psychology: traditions and innovations"*; Samara. Samara: LLC "Publishing house ASGARD"; 2018. P. 39–41. (In Russ.)
7. National program *"Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". 4th ed., rev. and suppl*. Moscow; 2012. 182 p. (In Russ.)
8. Yablonsky PK, Polyakova VO, Drobintseva AO, et al. Neuroimmunoendocrinology of the respiratory systemcurrent status of the problem. *Progress in physiological science*. 2020;51(1):46–57. EDN: MURXHA doi: 10.31857/S0301179820010087
9. Alexander F. *Psychosomatic medicine it's principles and applications*. New York; 2002. 352 p.
10. Balentova S, Conwell S, Myers AC. Neurotransmitters in parasympathetic ganglionic neurons and nerves in mouse lower airway smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(1):195–202. doi: 10.1016/j.resp.2013.07.006
11. Barnes PJ. Neural mechanisms in asthma. *Br Med Bull*. 1992;48(1):149–168. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072531
12. Barrios J, Kho AT, Aven L, et al. Pulmonary neuroendocrine cells secrete gamma-aminobutyric acid to induce goblet cell hyperplasia in primate models. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;60(6):687–694. doi: 10.1165/rcmb.2018-0179OC
13. Barrios J, Patel KR, Aven L, et al. Early life allergen-induced mucus overproduction requires augmented neural stimulation of pulmonary neuroendocrine cell secretion. *FASEB J*. 2017;31(9):4117–4128. doi: 10.1096/fj.201700115R
14. Buske-Kirschbaum A, Auer K, Krieger S, Weis Blunted S. Cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease? *Psychosom Med*. 2003;65(5):806–810. doi: 10.1097/01.PSY.0000095916.25975.4F
15. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. Long-acting muscarinic antagonists and small airways in asthma: Which link? *Allergy*. 2021;76(7):1990–2001. doi: 10.22541/au.160870966.64336849/v
16. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789–815. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104716
17. Cutz E, Pan J, Yeger H, et al. Recent advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24(1):40–50. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.09.003
18. Davidson RJ, Jackson DC, Kalin NH. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull*. 2000;126(6):890–909. doi: 10.1037/0033-2909.126.6.890
19. Fang L, Sun Q, Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):757. doi: 10.3390/ijms21030757
20. Gao R, Peng X, Perry C, et al. Macrophage-derived netrin-1 drives adrenergic nerve-associated lung fibrosis. *J Clin Invest*. 2021;131(1): e136542. doi: 10.1172/JCI136542
21. Hahn C, Islamian AP, Renz H, Nockher WA. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):787–794. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.133
22. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *J Thorac Oncol*. 2017;12(3):425–436. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2222
23. Kanda A, Yasutaka Y, Van Bui D, et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator or bystander? *Biol Pharm Bull*. 2020;43(1):20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
24. Lomia M, Tchelidze T, Pruidze M. Bronchial asthma as neurogenic paroxysmal inflammatory disease: a randomized trial with carbamazepine. *Respir. Med.* 2006;100(11):1988–1996. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.018
25. Mandal J, Roth M, Costa L, et al. Vasoactive intestinal peptide for diagnosing exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2015;90(5):357–368. doi: 10.1159/000439228
26. Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1028. doi: 10.3390/ijms18051028
27. Nesterenko ZV, Ivanina YY, Dobrokhotova AV, et al. Allergic diseases in pediatric patients exposed to radiation from the Chernobyl accident and in children born to radiation-exposed parents. European Academy of Allergy and Immunology Congress, 22–26 June 2013. Milan, Italy. P. 1214.
28. Pan J, Yeger H, Cutz E. Innervation of pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in developing rabbit lung. *J Histochem Cytochem*. 2004;52(3):379–389. doi: 10.1177/002215540405200309
29. Patel KR, Aven L, Shao F, et al. Mast cell-derived neurotrophin 4 mediates allergen-induced airway hyperinnervation in early life. *Mucosal Immunol*. 2016;9(6):1466–1476. doi: 10.1038/mi.2016.11
30. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
31. Roth M. Airway and lung remodelling in chronic pulmonary obstructive disease: a role for muscarinic receptor antagonists? *Drugs*. 2015;75:1–8. doi: 10.1007/s40265-014-0319-0
32. Rosenkranz MA, Busse WW, Sheridan JF, et al. Are there neurophenotypes for asthma? Functional brain imaging of the interaction between emotion and inflammation in asthma. *PLoS One*. 2012;7(8): e40921. doi: 10.1371/journal.pone.0040921
33. Rudenko M. The role of co-factors in mast cell activation. *EMJ Allergy Immunol*. 2023;10301305. doi: 10.33590/emjallergyimmunol/10301305
34. Ruth P, Cusack RP, Sulaiman I, Gauvreau GM. Refashioning dexpramipexole — a new horizon in eosinophilic asthma? *Allergy Clin Immunol*. 2023;152(5):1092–1094. doi: 10.1016/j.jaci.2023.09.019
35. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. Review. *Epilepsia*. 1998;39(7):677–686. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01151.x
36. Siddiqui S, Wenzel S, Bozik ME, et al. Safety and efficacy of dexpramipexole in eosinophilic asthma (EXHALE): A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(5):1121–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2023.05.014

37. Silverman ES, Breault DT, Vallone J, et al. Corticotropin-releasing hormone deficiency allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):747–754. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.055
38. Sun H, Lin A-H, Ru F, et al. KCNQ/M-channels regulate mouse vagal bronchopulmonary c-fiber excitability and cough sensitivity. *JCI Insight*. 2019;4(5):e124467. doi: 10.1172/jci.insight.124467
39. Talbot S, Abdulnour RE, Burkett PR, et al. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation. *Neuron*. 2015;87(2):341–354. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.007
40. Ural BB, Yeung ST, Damani-Yokota P, et al. Identification of a nerve-associated, lung-resident interstitial macrophage subset with distinct localization and immunoregulatory properties. *Sci Immunol*. 2020;5(45):eaax8756. doi: 10.1126/sciimmunol.aax8756
41. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. doi: 10.1038/nm.2678
42. Wnuk D, Paw M, Ryczek K, et al. Enhanced asthma-related fibroblast to myofibroblast transition is the result of profibrotic TGF-Beta/Smad2/3 pathway intensification and antifibrotic TGF-β/Smad1/5/(8)9 pathway impairment. *Sci Rep*. 2020;10:16492. doi: 10.1038/s41598-020-73473-7
43. Zhang N, Xu J, Jiang C, Lu S. Neuro-Immune regulation in inflammation and airway remodeling of allergic asthma. *Front Immunol*. 2022;13:894047. doi: 10.3389/fimmu.2022.894047

ОБ АВТОРАХ

***Зоя Васильевна Нестеренко,** д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 192100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0001-9522-897X; eLibrary SPIN: 9811-0810; e-mail: zvnesterenk0@gmail.com

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

AUTHORS' INFO

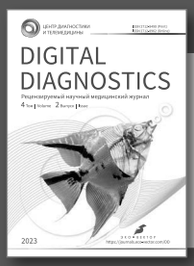
***Zoia V. Nesterenko,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Propediatrics Childhood Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-9522-897X;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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

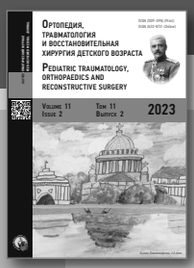
ЭКО • ВЕКТОР

Портал научных журналов



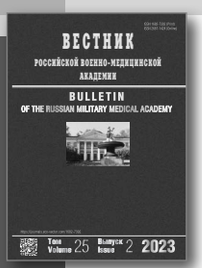
Портал создан для размещения научных журналов в сети Интернет и как система электронного документооборота для редакций на профессиональной многоязычной редакционно-издательской платформе EVESYST

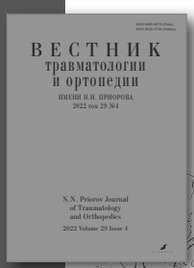
https://journals.eco-vector.com





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







Наши инновации платформы

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

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15571-80

Стимуляция эпикарда в качестве источника репарации миокарда: от эксперимента к клинической практике

Е.В. Тимофеев, Я.Э. Булавко

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

АННОТАЦИЯ

Смертность от инфаркта миокарда и его осложнений — нарушений сердечного ритма, ремоделирования миокарда с последующим развитием застойной сердечной недостаточности — занимает лидирующее место в мире. В качестве одного из способов предотвращения ремоделирования сердца активно изучают активацию эпикарда. Метод основан на способности клеток эмбрионального эпикарда к эпителиально-мезенхимальной трасформации, в результате которой образованные клетки-производные эпикарда дают начало различным цитологическим линиям — сердечным фибробластам, гладкомышечным клеткам сосудистой стенки, адипоцитам и кардиомиоцитам. В постнатальном периоде этот регенераторный потенциал отсутствует. В настоящее время разработаны различные методики активации репаративного потенциала эпикарда с использованием вариантов генетического перепрограммирования клеток эпикарда с помощью вирусных векторов, воздействием паракринных факторов, участвующих в формировании сердца и его структур — факторами транскрипции *GATA4*, *GATA6*, тимозином β4, введением эмбриональных стволовых клеток или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в составе тканеинженерных конструкций, активацией факторов роста фибробластов (*FGF*), и тромбоцитарного фактора роста (*PDGF*). Эти методы активно изучаются на экспериментальных моделях инфаркта миокарда и показали свою высокую эффективность *in vitro*. Результаты трансплантации тканеинженерных конструкций во время проведения аортокоронарного шунтирования пациентам с тяжелой постинфарктной сердечной недостаточностью показывают перспективность в плане замедления ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: эпикард; регенерация; репарация; инфаркт миокарда; лечение; сердечная недостаточность; фактор роста.

Как цитировать

Тимофеев Е.В., Булавко Я.Э. Стимуляция эпикарда в качестве источника репарации миокарда: от эксперимента к клинической практике // Педиатр. 2024. Т. 15. № 5. С. 71–80. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15571-80

Рукопись получена: 05.08.2024 **Рукопись одобрена:** 23.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15571-80

Stimulation of the epicardium as a source of myocardial repair: from experiment to clinical practice

Eugene V. Timofeev, Yana E. Bulavko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Mortality from myocardial infarction and its complications — heart rhythm disturbances, myocardial remodeling with subsequent development of congestive heart failure — occupies a leading place in the world. Activation of the epicardium is being actively studied as one of the ways to prevent cardiac remodeling. The method is based on the ability of embryonic epicardial cells to undergo epithelial-mesenchymal transformation, as a result of which the resulting epicardial-derived cells give rise to various cytological lines — cardiac fibroblasts, smooth muscle cells of the vascular wall, adipocytes and cardiomyocytes. In the postnatal period, this regenerative potential is absent. Currently, various methods have been developed to activate the reparative potential of the epicardium using options for genetic reprogramming of epicardial cells using viral vectors, exposure to paracrine factors involved in the formation of the heart and its structures — transcription factors *GATA4*, *GATA6*, thymosin-β4, introduction of embryonic stem cells or induced pluripotent stem cells in tissue-engineered constructs, activation of fibroblast growth factors (*FGF*), and platelet-derived growth factor (*PDGF*). These methods are being actively studied in experimental models of myocardial infarction and have shown their high efficiency *in vitro*. The results of transplantation of tissue-engineered structures during coronary artery bypass surgery in patients with severe post-infarction heart failure show promise in terms of slowing down myocardial remodeling.

Keywords: epicardium; regeneration; repair; myocardial infarction; treatment; heart failure; growth factor.

To cite this article

Timofeev EV, Bulavko YaE. Stimulation of the epicardium as a source of myocardial repair: from experiment to clinical practice. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):71–80. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15571-80

Received: 05.08.2024 **Accepted:** 23.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Сердце и устья крупных сосудов окружены двуслойным серозным мешком — перикардом: наружный слой образован соединительной тканью и прикрепляется к диафрагме, плевре и грудине, внутренний слой образует два листка: висцеральный (эпикард) и париетальный [31]. Иннервация перикарда осуществляется за счет ветвей диафрагмального и блуждающего нервов, а также симпатическими ответвлениями сердечных сплетений. Кровоснабжение боковых и передних отделов перикарда происходит из бассейна внутренней грудной артерии, а питание задней поверхности перикарда обеспечивают перикардиальные ветви, отходящие непосредственно от грудного отдела аорты.

Эпикард представляет собой тонкий слой эпителиальных клеток (эпителий целомического типа), который играет ключевую роль в развитии сердца позвоночных животных. В процессе эмбриогенеза эпикард продуцирует большое количество прогениторных клеток эпикарда (ПКЭ), которые подвергаются эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) [34]. Предполагают, что именно этот процесс является основополагающим для полноценного формирования сердца: подвергшиеся ЭМТ клетки мигрируют в толщу миокарда. Эти клетки дают начало различным типам клеток, включая гладкомышечные клетки сосудистой стенки, сердечные фибробласты, адипоциты и, возможно, эндотелиальные клетки и субпопуляцию кардиомиоцитов [25]. Кроме того, эпикард участвует в синтезе паракринных факторов, которые обеспечивают рост коронарных сосудов, а также дифференцировку и развитие миокарда [20, 42].

В постнатальном периоде эпикард стабилизируется, не проявляя пролиферативных и промиграционных свойств. Однако в ответ на повреждение эпикардиальные клетки реактивируются по типу эмбриональных, включая экспрессию генов *Wt1* и генетические маркеры ЭМТ (*Tbx18* или *Snai1*) [30, 36, 38, 48]. Пик активности данных генов приходится на 3–5-е сутки после воспроизведенного инфаркта миокарда и сохраняется до 7 дней [23], по некоторым данным, вплоть до 14 дней, охватывая до 75 % эпикардиальных клеток, а затем постепенно снижается [36, 48]. Клетки подвергаются ЭМТ и мигрируют в субэпикардиальное пространство для участия в репарации ткани [9, 19]. Даже зрелое сердце способно к восстановлению миокарда после повреждения, но этот потенциал крайне мал и прогрессивно снижается после рождения [8].

Известно, что для миокарда характерна неполная репарация, имеющая смешанный тип регенерации: внутриклеточный — за счет внутриклеточных структур (гипертрофия) и клеточный — за счет соединительной ткани. После создания ишемических событий возможности дифференцировки ПКЭ в другие типы клеток были доказаны для фибробластов и сердечных адипоцитов [45]. В последующих работах, выполненных на трансгенных мышах, было установлено, что кардиомиоциты также могут происходить из клеток эпикарда [7, 11, 47].

Наряду с активацией эмбриональной генетической программы и миграцией ПКЭ в субэпикардиальное пространство для восполнения клеточного пула, прогениторные клетки эпикарда синтезируют паракринные факторы, которые влияют на формирование ткани, рост и развитие коронарных артерий. В основном это осуществляется за счет факторов роста фибробластов (*FGF*), тромбоцитарного фактора роста (*Platelet-Derived Growth Factor*, *PDGF*), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1*), фактора роста эндотелия сосудов (*Vascular Endothelial Growth Factors*, *VEGF*), фоллистатин-подобного белка-1 (*Follistatin Like 1, FSTL1*) [41, 48]. Под действием комплекса этих факторов повышается пролиферативная активность клеток, улучшается систолическая функция миокарда и усиливается васкуляризация за счет повышения плотности (количества) капилляров в пораженной области [41].

В настоящий момент эндогенная способность взрослых ПКЭ к самостоятельной дифференцировке в кардиомиоциты и эндотелиоциты не представляется возможной для эффективного восполнения пула этих клеток в ответ на повреждающий фактор. Тем не менее описана способность прогениторных клеток трансформироваться в гладкомышечные клетки, перициты, фибробласты и адипоциты. Важная роль также отдается паракринным факторам, которые создают специфическое микроокружение для регенерации ткани сердца.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭПИКАРДА В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКА РЕПАРАЦИИ

Основная задача, которая стоит перед учеными, — это правильное «направление» активации эпикарда: стимуляция процессов регенерации вместо рубцевания и запуск прорегенеративного потенциала вместо провоспалительного. Исследования в этой области основаны на следующих механизмах:

- использование факторов, участвующих в формировании сердца (факторы транскрипции *GATA4* и *GATA6*; ретиноевая кислота и ее рецепторы; факторы роста фибробластов; трансформирующие факторы роста, фактор роста тромбоцитов и другие);
- эпикардиальная трансплантация тканеинженерных конструкций (использование патчей и клеточных пластов, содержащих биоактивные вещества, микропузырьков);
- генетическое перепрограммирование с помощью вирусных векторов;
- использование эмбриональных стволовых клеток или индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в составе тканеинженерных конструкций.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15571-80

Зачастую в современных исследованиях используют комбинацию указанных методов [1]. Первые успешные попытки терапевтического применения были произведены на популяции мышей с помощью воздействия тимозином β4. Тимозин β4 представляет собой полипептид, влияющий на генетический аппарат клетки. Он способствует регенерации тканей, обладает противовоспалительными свойствами, участвует в ангиогенезе, влияет на дифференцировку стволовых клеток [16]. Недавние исследования продемонстрировали важную роль тимозина β4 как в физиологическом формировании сердца, так и при повреждении — у мышей с поврежденным геном сердечного тимозина β4 отмечены нарушения развития коронарных артерий и формирования миокарда и эпикарда [29]. После перенесенного повреждения концентрация тимозина β4 повышается на ранних этапах процесса регенерации, активируя эмбриональные гены эпикарда, такие как белок опухоли Вилмса (*Wilms tumor 1*, *WT1*) и транскрипционный фактор *T-box* 18 [28]. Активированные эпикардиальные клетки подвергались ЭМТ, которая приводила к усилению их пролиферации, миграции в толщу миокарда к месту повреждения и последующей дифференцировке в клетки сердечно-сосудистой системы [9, 29].

Другой группой исследователей продемонстрировано, что под действием данного полипептида происходит генетическое «перепрограммирование» сердца по эмбриональному типу, характеризующееся неоангиогенезом и образованием пула кардиомиоцитов [37]. Ведется также изучение совместного применения тимозина β4 и других клеток. В сердцах свиней, перенесших смоделированный инфаркт миокарда, трансплантация кардиомиоцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, оказывала минимальное влияние на восстановление миокарда [32]. Однако совместное использование последних с тимозин-β4-микросферами значительно способствовало ангиогенезу и пролиферации кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, улучшало систолическую функцию левого желудочка и уменьшало размер некроза [32].

В начале 2000-х годов культивированы эпикардиальные клетки, забранные из ушка правого предсердия человека [35]. Обнаружена способность этих клеток к дифференцировке в гладкомышечные под воздействием *TGFβ1* или при инфицировании их аденовирусными векторами, экспрессирующих гены, кодирующие транскрипционный фактор миокардин. Однако отмечено, что в процессе культивации эпикардиальные клетки спонтанно претерпевали ЭМТ, приобретая морфологию фибробластов.

В качестве альтернативного варианта был предложен метод синтеза *in vitro* функционально активных ПКЭ из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Воздействия различными дозами белков сигнального пути *TGFβ* позволили контролировать процессы дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток внутри сердечно-сосудистой линии. Высокие дозы *TGF*-β способствовали уменьшению клеточной линии кардиомиоцитов (которая в конечном итоге полностью исчезла) и экспрессии эпикардиальных маркеров *WT1* и *T-box 18*. После того, как клетки были культивированы и пересевались в течение 4 дней, образовавшиеся ПКЭ сформировали сплошной слой с плотными клеточными контактами на границе клеток. Под воздействием *TGFβ1* и основного фактора роста фибробластов (*bFGF*) клетки претерпели ЭМТ и приобрели характеристики гладкомышечных клеток. При воздействии лишь *bFGF* клетки имели черты только фибробластов. В результате данного исследования был разработан метод получения индуцированных эпикардиальных клеток из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, что также дало возможности для развития прецизионной терапии на основе собственных клеток пациента [44].

Были также разработаны и химические методы направления дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток эпикарда в гладкомышечные клетки и фибробласты. Человеческие индуцированные плюрипотентные стволовые клетки сначала трансформировались до ранней мезодермы с помощью комбинации факторов, далее под действием *TGF* и *bFGF* происходила дифференцировка в латеральную пластинку мезодермы и появление эпикардиальной линии клеток. Индуцированные проэпикардиальные клетки демонстрировали морфологию эпителиальных клеток и экспрессировали эпикардиальные маркеры (такие как *T-box* 18, *TCF21* и *WT1*). Эти клетки претерпевали ЭМТ и дифференцировку в гладкомышечные клетки и фибробласты. Вызывает интерес тот факт, что эти клетки не только выжили, но и успешно имплантировались и дифференцировались *in vivo* в эпикарде цыплят [14, 15]. Эти исследования сделали возможным использование выращенных *in vitro* клеток в качестве лечения заболеваний сердца. Во избежание риска иммуннопатогенной контаминации культивируемых тканей, ассоциированной с высокобелковой питательной средой, в обоих исследованиях использовали безбелковые среды и низкомолекулярные компоненты.

МЕТОДЫ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ К МЕСТУ ПОВРЕЖДЕНИЯ

На начальных этапах внутрисосудистое введение человеческих ПКЭ мышам проводили непосредственно в область кардиального некроза, что способствовало поддержанию функции сердца со второй и вплоть до шестой недели после инфаркта миокарда. Было отмечено, что ПКЭ незначительно интегрировались в сосудистую стенку и существовали относительно короткий период времени: лишь небольшое количество определялось через 6 нед. Авторы полагают, что вклад ПКЭ в ангиогенез в основном происходит за счет паракринного механизма [43].

В 2018 г. учеными из Москвы была проведена интрамиокардиальная имплантация ПКЭ в область смоделированного инфаркта миокарда у крыс линии Вистар. Клетки сохраняли жизнеспособность в течение двух недель, и часть клеток проявляла признаки ангиогенной дифференцировки. Несмотря на то что различий в размере рубца между группами не было, отмечено уменьшение выраженности ремоделирования левого желудочка, ограничение распространенности трансмурального повреждения и ангиогенеза в периинфарктной зоне. Также увеличилось количество ПКЭ, которые мигрировали в субэпикардиальное пространство и миокард и участвовали в процессах неоваскуляризации [2].

Другие способы, используемые для доставки биоматериалов к месту некроза, — это патчи и гидрогели. Эти формы позволили усовершенствовать применение клеточных и генетических материалов. Эпикардиально наложенные патчи, содержащие биоматериал, расширили возможности стимуляция репарации миокарда на моделях животных. Целесообразность использования этого метода подтверждена экспериментально: аппликация патчей на эпикард не только улучшает свойства ткани, но и создает механическую поддержку, препятствуя дилатации желудочка [27].

При аппликации патчей, обогащенных *bFGF* (ингибитором фиброза), отмечено отсутствие какой-либо иммунологической реакции и повышение фракции выброса по сравнению с контролем (55,3 ± 8,0 % против 35,1 ± 7,6 %; $p < 0,001$). Установлено и положительное влияние на сократимость левого желудочка у крыс, которым проведена аппликация патчей с *bFGF* по сравнению с использованием необогащенных биопатчей (плацебо) и контрольной группой [17].

Показано, что аппликация клеток-предшественников непосредственно на эпикард, в отличие инъекции внутри миокарда, позволяет получить лучшие результаты. В поры напечатанного на 3D-принтере каркаса на основе гиалуроновой кислоты и желатина помещали клетки-предшественники кардиомиоцитов человека. Эпикардиальная аппликация таких сердечных матриц способствовала приживлению клеток, образованию сосудистых компонентов, продукции тропонина I и молекул эпителиальной клеточной адгезии 1 (*PECAM1*, или *CD31*), а также долгосрочному выживанию мышей при моделировании у них инфаркта миокарда [13].

Предпринимались и другие попытки использования коллаген-хитозановых гидрогелей для доставки тимозина β4 [10]. Гидрогелевые материалы, как было показано, способствовали структурному укреплению ткани, но не препятствовали ремоделированию миокарда после инфаркта [4, 24]. Контролируемое высвобождение тимозина β4 при этом улучшало васкуляризацию поврежденного миокарда [10].

Для создания биопатчей могут быть использованы не только отдельные вещества, но и различные типы клеток, в том числе с возможностью целенаправленной дифференцировки для осуществления репарации сердечной ткани. Исследователями была произведена стимуляция ПКЭ факторами *Wnt* и *Ra*, что привело к направлению трансформации этих клеток по эпикардиальному пути. Далее под действием факторов *bFGF* и *TGFβ1* они приобрели мезенхимальный фенотип [5, 46].

В исследованиях на крысах была продемонстрирована способность мезенхимальных стволовых клеток в составе биопатчей к секреции компонентов (*HIF1α* — фактор, индуцируемый гипоксией, *Hypoxia-inducible factor 1-alpha*; тимозин β4; *VEGF* — фактор роста эндотелия сосудов, *Vascular Endothelial Growth Factor* и *SDF1* — фактор стромальных клеток, *Stromal cell-derived factor 1*), необходимых для активации ПКЭ. Последние мигрируют глубоко в миокард и превращаются в гладкомышечные клетки и, частично, в кардиомиоциты [39]. Подобные опыты проводились и отечественными учеными: разработанные биологические конструкции по типу клеточных пластов трансплантировались в область смоделированного инфаркта миокарда у крыс. Конструкции имели хорошую адгезивную и интегративную способности. В экспериментальной группе среднее количество стромальных клеток (192 ± 82 против 43 ± 36) и площадь их распределения в миокарде (191822 ± 21346 мкм^2 против 45117 ± 30812 мкм^2) оказалась значительно больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Отмечены также положительные результаты в отношении миграционной активности этих клеток в подлежащие слои миокарда (212 ± 39 мкм против 53 ± 34 мкм, $p < 0,05$) [3].

Эпикардиальная аппликация мезенхимальных стромальных клеточных пластов способствует увеличению продукции паракринных факторов, которые необходимы для осуществления ЭМТ (*IGF1* — инсулиноподобный фактор роста 1, *Insulin-Like Growth Factor 1*; *MMP2* — матриксная металлопротеиназа 2, *Matrix Metallopeptidase 2*, *HIF1α*). Мезенхимальные клетки в составе патчей продуцировали *PECAM1* (*Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule 1* или *CD31* — мембранный белок клеточной адгезии) на третий день после трансплантации. Однако эти клетки не мигрировали в толщу миокарда и не подверглись дифференцировке в кардиомиоциты, что указывает на преимущественно паракринное влияние их медиаторов [33]. Эти наблюдения легли в основу I фазы клинических исследований, направленных на лечение дилатационной кардиомиопатии. Несмотря на то что инфаркт миокарда не являлся первичным повреждением в данном исследовании, описанные клеточные пласты продемонстрировали многообещающие данные в виде хорошего профиля безопасности и восстановления функции сердца [18]. Дальнейшие исследования направлены на изучение как возможностей использования мезенхимальных клеточных пластов при остром инфаркте миокарда, так и механизмов их действия.

Еще с 1990-х годов активно использовали в биоинженерии самособирающиеся пептиды — это короткие

синтетические пептиды, обладающие гидрофильными и гидрофобными последовательностями, которые придают им особые молекулярные свойства, обеспечивающие их уникальную способность спонтанно организовываться в упорядоченные структуры. Самособирающиеся пептиды также нашли применение в отношении эпикардиальной репарации. Они демонстрируют хорошую биосовместимость, безопасность и свойства биодеградации (биоразложения), которые имитируют естественный внеклеточный матрикс сердца [21]. Обогащенный самособирающимся пептидом гидрогель создает в миокарде микроокружение, сходное с экстрацеллюлярным матриксом и способствующее васкуляризации [12]. В 2021 г. группа китайских ученых получила данные, что интрамиокардиальная инъекция прикрепленного к такому пептиду тимозина β4 активирует эпикард, улучшает репарацию миокарда и поддерживает функцию сердца после инфаркта миокарда. Постоянное равномерное высвобождение тимозина β4 способствует дифференцировке ПКЭ как в клетки сердечно-сосудистой системы, так и в лимфатические эндотелиальные клетки. Авторы полагают, что ПКЭ при стимуляции мигрируют в субэпикардиальный слой и миокард, трансформируются в клетки, которые выстилают стенку лимфатических капилляров. Таким образом, инициируется процесс лимфоангиогенеза, необходимый, вероятно, для оттока иммунных клеток и провоспалительных цитокинов от очага некроза, уменьшая выраженность отека, местного воспаления и постинфарктного склероза [40].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭПИКАРДА

В недавних исследованиях изучалась возможность применения малых молекул для стимуляции эпикардиальной дифференцировки и ЭМТ после инфаркта миокарда у крыс. Низкомолекулярный сигнальный модулятор *Wnt* (ингибитор сигнализации *Wnt ICG*-001) содействует ЭМТ и улучшает систолическую функцию у крыс, перенесших инфаркт [26].

Продемонстрировано, что выращенные эпикардиальные клетки могут быть посеяны на биопатчи из внеклеточного матрикса, полученного от кардиальных фибробластов. У мыши с индуцированным инфарктом аппликация таких патчей на поверхность сердца привела к ускорению ЭМТ и значительной дифференцировке клеток в фибробласты и гладкомышечные клетки. Однако эффективное воздействие таких патчей на функцию поврежденного миокарда пока ограничено [6].

Исследование первичных человеческих ПКЭ позволило выявить около 7400 структурно разнообразных соединений, которые ответственны за регуляцию широкого спектра биологических мишеней, среди них выявлены и молекулы, модифицирующие пролиферацию человеческих ПКЭ. Таким образом, дальнейшее изучение метаболических и фармакокинетических принадлежностей этих микромолекулярных соединений открывает широкие горизонты для исследований *in vivo* [22].

Таким образом, на данный момент существуют следующие способы активации репаративного потенциала эпикарда:

1. Генетическое перепрограммирование клеток с помощью вирусов путем введения в полость перикарда вирусных векторов, которые встраиваются в генетический материал фибробластов и вызывают дифференцировку в различные клетки миокарда.

2. Локальное применение паракринных факторов, участвующих в формировании сердца (факторы транскрипции GATA4 и GATA6; тимозин β4 и др.). Имеются данные, что перикардиальная жидкость пациентов с ишемической болезнью сердца стимулировала рост и выживание клеточных структур сердца.

3. Эпикардиальная трансплантация тканеинженерных конструкций, их использование во время проведения аортокоронарного шунтирования у пациентов с тяжелой постинфарктной сердечной недостаточностью продемонстрировала свою эффективность и безопасность, что позволяет расширить применение этого метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предположение о регенеративном потенциале сердца было оправдано после прицельного изучения свойств и характеристик эпикарда. В процессе эмбриогенеза эпикард продуцирует большое количество мультипотентных прогениторных клеток сердца, которые в дальнейшем подвергаются эпителиально-мезенхимальной трансформации. Эти клетки мигрируют в толщу миокарда и дают начало различным кардиальным типам клеток, в том числе кардиомиоцитам. Эпикард участвует в синтезе паракринных факторов, которые обеспечивают рост коронарных сосудов, а также дифференцировку и развитие миокарда в целом.

В основе разрабатываемых механизмов восстановления миокарда лежат различные способы стимуляции активности эпикарда по эмбриональному пути. Наиболее перспективно применение тканеинженерных конструкций, содержащих прорегенеративные факторы. При этом создается специфическое микроокружение за счет формирования полноценного клеточного пласта, который позволяет поддержать жизнеспособность клеток и их функциональную активность. Данные пласты содержат ПКЭ и паракринные факторы, позволяющие направлять дифференцировку клеток по определенному пути (кардиомиоциты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки). Имплантация пластов, содержащих комбинации ПКЭ с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками, вызывает наибольший интерес. Эти модели

продемонстрировали свою эффективность и безопасность на уровне доклинических испытаний, что позволит в ближайшем будущем использовать их в клинических исследованиях.

В настоящее время предложены и активно изучаются в России и за рубежом различные методы активации эпикарда и способы доставки биологически активных веществ к месту повреждения. К таким, показавшим свою эффективность, молекулам относится тимозин β4, трансформирующий фактор роста β (*TGFβ*), основ́ный фактор роста фибробластов (*bFGF*) и некоторые другие. Использование тканеинженерных конструкций, как, например, биопатчи и гидрогели, обогащенных прогениторными клетками и паракринными факторами, в частности *bFGF*, в экспериментах *in vitro* показало эффективность таких способов доставки. Генетическое перепрограммирование с помощью вирусных векторов и применение малых молекул для стимуляции эпителиально-мезенхимальной трансформации также относятся к перспективным направлениям.

Однако, несмотря на успех описанных экспериментальных моделей, применение указанных методик в реальной клинической практике пока не нашло широкого применения. Единичные сообщения свидетельствуют о высоком потенциале стимуляции эпикарда при лечении больных инфарктом миокарда. В то же время требуются дальнейшие исследования механизмов миграции и дифференцировки эпикардиальных клеток *in vitro*, изучение не только краткосрочных результатов, но и оценки долгосрочной эффективности и безопасности предложенных подходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFO

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дергилев К.В., Комова А.В., Цоколаева З.И., и др. Эпикард как новая мишень для регенеративных технологий в кардиологии // Гены и клетки. 2020. Т. 15, № 2. С. 33–40. EDN: ZWNMPT doi: 10.23868/202004016

2. Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., и др. Интрамиокардиальное введение резидентных c-kit⁺-прогениторных клеток сердца вызывает активацию прогениторных клеток эпикарда и стимулирует васкуляризацию миокарда после инфаркта // Гены и клетки. 2018. Т. 13, № 1. С. 75–81. EDN: YNQDYD doi: 10.23868/201805009

3. Дергилев К.В., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., и др. Эпикардиальная трансплантация пластов из мезенхимальных стромальных клеток жировой клетчатки способствует активации эпикарда и стимулирует ангиогенез при инфаркте миокарда (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. 2019. Т. 15, № 6. С. 38–49. EDN: YLCBGN doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-38-49

4. Сизов А.В., Зотов Д.Д. Инфаркт миокарда второго типа при выраженном аортальном стенозе // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4, № 1. С. 32–36. doi: 10.56871/5991.2022.32.45.004

5. Шлойдо Е.А., Пятериченко И.А., Зверева В.В., и др. Эндоваскулярные методы лечения у пациента с сочетанной патологией // Педиатр. 2015. Т. 6, № 3. С. 123–128. EDN: VBUCZP doi: 10.17816/PED63123-128

6. Bao X., Lian X., Hacker T.A., et al. Long-term self-renewing human epicardial cells generated from pluripotent stem cells under defined xeno-free conditions // Nat Biomed Eng. 2016. Vol. 1. ID 0003. doi: 10.1038/s41551-016-0003

7. Cai C.-L., Martin J.C., Sun Y., et al. A myocardial lineage derives from *Tbx18* epicardial cells // Nature. 2008. Vol. 454. P. 104–108. doi: 10.1038/nature06969

8. Cai W., Tan J., Yan J., et al. Limited regeneration potential with minimal epicardial progenitor conversions in the neonatal mouse heart after injury // Cell Rep. 2019. Vol. 28, N 1. P. 190–201.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.003

9. Cao J., Poss K.D. The epicardium as a hub for heart regeneration // Nat Rev Cardiol. 2018. Vol. 15. P. 631–647. doi: 10.1038/s41569-018-0046-4

10. Chiu L.L.Y., Reis L.A., Momen A., Radisic M. Controlled release of thymosin-β4 from injected collagen-chitosan hydrogels promotes angiogenesis and prevents tissue loss after myocardial infarction // Regen Med. 2012. Vol. 7, N 4. P. 523–533. doi: 10.2217/rme.12.35

11. Christoffels V.M., Grieskamp T., Norden J., et al. *Tbx18* and the fate of epicardial progenitors // Nature. 2009. Vol. 458, N 7240. P. E8–E9. doi: 10.1038/nature07916

12. Davis M.E., Motion J.P., Narmoneva D.A., et al. Injectable self-assembling peptide nanofibers create intramyocardial microenvironments for endothelial cells // Circulation. 2005. Vol. 111, N 4. P. 442–450. doi: 10.1161/01.CIR.0000153847.47301.80

13. Gaetani R., Feyen D.A.M., Verhage V., et al. Epicardial application of cardiac progenitor cells in a 3D-printed gelatin/hyaluronic acid patch

preserves cardiac function after myocardial infarction // Biomaterials. 2015. Vol. 61. P. 339–348. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.05.005
14. Guadix J.A., Orlova V.V., Giacomelli E., et al. Human pluripotent stem cell differentiation into functional epicardial progenitor cells // Stem Cell Rep. 2017. Vol. 9, N 6. P. 1754–1764. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.10.023
15. Iyer D., Gambardella L., Bernard W.G., et al. Robust derivation of epicardium and its differentiated smooth muscle cell progeny from human pluripotent stem cells // Development. 2015. Vol. 142, N 8. P. 1528–1541. doi: 10.1242/dev.119271
16. Kobayashi H., Yu Y., Volk D.E. Chapter 13 — Thymosins. В кн.: Hormonal signaling in biology and medicine / G. Litwack, editor. Academic Press, 2020. P. 311–326. doi: 10.1016/B978-0-12-813814-4.00013-4
17. Mewhort H.E., Turnbull J.D., Meijndert H.C., et al. Epicardial infarct repair with basic fibroblast growth factor-enhanced CorMatrix-ECM biomaterial attenuates postischemic cardiac remodeling // J Thorac Cardiovasc Surg. 2014. Vol. 147, N 5. P. 1650–1659. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.005
18. Miyagawa S., Domae K., Yoshikawa Y., et al. Phase I clinical trial of autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy // J Am Heart Assoc. 2017. Vol. 6, N 4. ID e003918. doi: 10.1161/JAHA.116.003918
19. Moerkamp A.T., Lodder K., van Herwaarden T., et al. Human fetal and adult epicardial-derived cells: A novel model to study their activation // Stem Cell Res Ther. 2016. Vol. 7. ID 174. doi: 10.1186/s13287-016-0434-9
20. Olivey H.E., Svensson E.C. Epicardial-myocardial signaling directing coronary vasculogenesis // Circ Res. 2010. Vol. 106, N 5. P. 818–832. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209197
21. Pascual-Gil S., Garbayo E., Díaz-Herráez P., et al. Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic biomaterials // J Control Release. 2015. Vol. 203. P. 23–38. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.02.009
22. Paunovic A.I., Drowley L., Nordqvist A., et al. Phenotypic screen for cardiac regeneration identifies molecules with differential activity in human epicardium-derived cells versus cardiac fibroblasts // ACS Chem Biol. 2017. Vol. 12, N 1. P. 132–141. doi: 10.1021/acschembio.6b00683
23. Porrello E.R., Mahmoud A.I., Simpson E., et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart // Science. 2011. Vol. 331, N 6020. P. 1078–1080. doi: 10.1126/science.1200708
24. Rane A.A., Chuang J.S., Shah A., et al. Increased infarct wall thickness by a bio-inert material is insufficient to prevent negative left ventricular remodeling after myocardial infarction // PLoS One. 2011. Vol. 6. ID e21571. doi: 10.1371/journal.pone.0021571
25. Sanchez-Fernandez C., Rodriguez-Outeiriño L., Matias-Valiente L., et al. Regulation of epicardial cell fate during cardiac development and disease: An overview // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N 6. ID 3220. doi: 10.3390/ijms23063220
26. Sasaki T., Hwang H., Nguyen C., et al. The small molecule Wnt signaling modulator ICG-001 improves contractile function in chronically infarcted rat myocardium // PLoS One. 2013. Vol. 8. ID e75010. doi: 10.1371/journal.pone.0075010
27. Serpooshan V., Zhao M., Metzler S.A., et al. The effect of bioengineered acellular collagen patch on cardiac remodeling and ventricular function post myocardial infarction // Biomaterials. 2013. Vol. 34, N 36. P. 9048–9055. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.017
28. Shrivastava S., Srivastava D., Olson E.N., et al. Thymosin β4 and cardiac repair // Ann NY Acad Sci. 2010. Vol. 1194, N 1. P. 87–96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05468.x
29. Smart N., Risebro C.A., Melville A.A.D., et al. Thymosin β4 induces adult epicardial progenitor mobilization and neovascularization // Nature. 2007. Vol. 445. P. 177–182. doi: 10.1038/nature05383
30. Smits A., Riley P. Epicardium-derived heart repair // J Dev Biol. 2014. Vol. 2, N 2. P. 84–100. doi:10.3390/jdb2020084
31. Smits A.M., Dronkers E., Goumans M.-J. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate // Pharmacol Res. 2018. Vol. 127. P. 129–140. doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.020
32. Tan S.H., Loo S.J., Gao Y., et al. Thymosin β4 increases cardiac cell proliferation, cell engraftment, and the reparative potency of human induced-pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a porcine model of acute myocardial infarction // Theranostics. 2021. Vol. 11, N 16. P. 7879–7895. doi: 10.7150/thno.56757
33. Tano N., Narita T., Kaneko M., et al. Epicardial placement of mesenchymal stromal cell-sheets for the treatment of ischemic cardiomyopathy; *in vivo* proof-of-concept study // Mol Ther. 2014. Vol. 22, N 10. P. 1864–1871. doi: 10.1038/mt.2014.110
34. Trembley M.A., Velasquez L.S., Bentley K.L.D.M., Small E.M. Myocardin-related transcription factors control the motility of epicardium-derived cells and the maturation of coronary vessels // Development. 2015. Vol. 142, N 1. P. 21–30. doi: 10.1242/dev.116418
35. Van Tuyn J., Atsma D.E., Winter E.M., et al. Epicardial cells of human adults can undergo an epithelial-to-mesenchymal transition and obtain characteristics of smooth muscle cells *in vitro* // Stem Cells. 2007. Vol. 25, N 2. P. 271–278. doi: 10.1634/stemcells.2006-0366
36. Van Wijk B., Gunst Q.D., Moorman A.F.M., Van Den Hoff M.J.B. Cardiac regeneration from activated epicardium // PLoS One. 2012. Vol. 7. ID e44692. doi: 10.1371/journal.pone.0044692
37. Vieira J.M., Howard S., Villa Del Campo C., et al. BRG1-SWI/SNF-dependent regulation of the *Wt1* transcriptional landscape mediates epicardial activity during heart development and disease // Nat Commun. 2017. Vol. 8. ID 16034. doi: 10.1038/ncomms16034
38. Von Gise A., Pu W.T. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease // Circ Res. 2012. Vol. 110, N 12. P. 1628–1645. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259960
39. Wang Q.L., Wang H.-J., Li Z.-H., et al. Mesenchymal stem cell-loaded cardiac patch promotes epicardial activation and repair of the infarcted myocardium // J Cell Mol Med. 2017. Vol. 21, N 9. P. 1751–1766. doi: 10.1111/jcmm.13097
40. Wang Y.-L., Yu S.-N., Shen H.-R., et al. Thymosin β4 released from functionalized self-assembling peptide activates epicardium and enhances repair of infarcted myocardium // Theranostics. 2021. Vol. 11, N 9. P. 4262–4280. doi: 10.7150/thno.52309
41. Wei K., Serpooshan V., Hurtado C., et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart // Nature. 2015. Vol. 525. P. 479–485. doi: 10.1038/nature15372
42. Wessels A., Pérez-Pomares J.M. The epicardium and epicardially derived cells (EPDCs) as cardiac stem cells // Anat Rec Part A Discov Mol Cell Evol Biol. 2004. Vol. 276A, N 1. P. 43–57. doi: 10.1002/ar.a.10129
43. Winter E.M., Grauss R.W., Hogers B., et al. Preservation of left ventricular function and attenuation of remodeling after transplantation of human epicardium-derived cells into the infarcted mouse heart // Circulation. 2007. Vol. 116, N 8. P. 917–927. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668178

44. Witty A.D., Mihic A., Tam R.Y., et al. Generation of the epicardial lineage from human pluripotent stem cells // Nat Biotechnol. 2014. Vol. 32. P. 1026–1035. doi: 10.1038/nbt.3002
45. Yamaguchi Y., Cavallero S., Patterson M., et al. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: a novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPARgamma activation // PNAS USA. 2015. Vol. 112, N 7. P. 2070–2075. doi: 10.1073/pnas.1417232112
46. Zhao J., Cao H., Tian L., et al. Efficient differentiation of TBX18$^+$/WT1$^+$ epicardial-like cells from human pluripotent stem cells using small molecular compounds // Stem Cells Dev. 2017. Vol. 26, N 7. P. 528–540. doi: 10.1089/scd.2016.0208
47. Zhou B., Ma Q., Rajagopal S., et al. Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart // Nature. 2008. Vol. 454, N 7200. P. 109–913. doi: 10.1038/nature07060
48. Zhou B., Mcgowan F.X., Pu W.T., et al. Adult mouse epicardium modulates myocardial injury by secreting paracrine factors // J Clin Investig. 2011. Vol. 121, N 5. P. 1894–1904. doi: 10.1172/JCI45529

REFERENCES

1. Dergilev KV, Komova AV, Tsokolaeva ZI, et al. Epicardium as a new target for regenerative technologies in cardiology. *Genes and Cells*. 2020;15(2):33–40. EDN: ZWNMPT doi: 10.23868/202004016
2. Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Beloglazova IB, et al. Intramiocardial administration of resident c-kit$^+$ cardiac progenital cells activates epicardial progenitor cells and promotes myocardial vascularation after the infarction. *Genes and Cells*. 2018;13(1):75–81. EDN: YNQDYD doi: 10.23868/201805009
3. Dergilev KV, Tsokolaeva ZI, Beloglazova IB, et al. Epicardial transplantation of adipose mesenchymal stromal cell sheets promotes epicardial activation and stimulates angiogenesis in myocardial infarction (experimental study). *General Reanimatology*. 2019;15(6): 38–49. EDN: YLCBGN doi: 10.15360/1813-9779-2019-6-38-49
4. Sizov AV, Zotov DD. Myocardial infarction of the second type with severe aortic stenosis. *University Therapeutic Journal*. 2022;4(1): 32–36. doi: 10.56871/5991.2022.32.45.004
5. Shloydo EA, Pyaterichenko IA, Zvereva VV, et al. Endovascular treatment in patients with combined pathology. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(3):123–128. EDN: VBUCZP doi: 10.17816/PED63123-128
6. Bao X, Lian X, Hacker TA, et al. Long-term self-renewing human epicardial cells generated from pluripotent stem cells under defined xeno-free conditions. *Nat Biomed Eng.* 2016;1:0003. doi: 10.1038/s41551-016-0003
7. Cai C-L, Martin JC, Sun Y, et al. A myocardial lineage derives from *Tbx18* epicardial cells. *Nature*. 2008;454:104–108. doi: 10.1038/nature06969
8. Cai W, Tan J, Yan J, et al. Limited regeneration potential with minimal epicardial progenitor conversions in the neonatal mouse heart after injury. *Cell Rep.* 2019;28(1):190–201.e3. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.003
9. Cao J, Poss KD. The epicardium as a hub for heart regeneration. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:631–647. doi: 10.1038/s41569-018-0046-4
10. Chiu LLY, Reis LA, Momen A, Radisic M. Controlled release of thymosin-β4 from injected collagen-chitosan hydrogels promotes angiogenesis and prevents tissue loss after myocardial infarction. *Regen Med*. 2012;7(4):523–533. doi: 10.2217/rme.12.35
11. Christoffels VM, Grieskamp T, Norden J, et al. *Tbx18* and the fate of epicardial progenitors. *Nature.* 2009;458(7240):E8–E9. doi: 10.1038/nature07916
12. Davis ME, Motion JP, Narmoneva DA, et al. Injectable self-assembling peptide nanofibers create intramyocardial microenvironments for endothelial cells. *Circulation.* 2005;111(4):442–450. doi: 10.1161/01.CIR.0000153847.47301.80
13. Gaetani R, Feyen DAM, Verhage V, et al. Epicardial application of cardiac progenitor cells in a 3D-printed gelatin/hyaluronic acid patch preserves cardiac function after myocardial infarction. *Biomaterials*. 2015;61:339–348. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.05.005
14. Guadix JA, Orlova VV, Giacomelli E, et al. Human pluripotent stem cell differentiation into functional epicardial progenitor cells. *Stem Cell Rep*. 2017;9(6):1754–1764. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.10.023
15. Iyer D, Gambardella L, Bernard WG, et al. Robust derivation of epicardium and its differentiated smooth muscle cell progeny from human pluripotent stem cells. *Development*. 2015;142(8):1528–1541. doi: 10.1242/dev.119271
16. Kobayashi H, Yu Y, Volk DE. Chapter 13 — Thymosins. In: Litwack G, editor. *Hormonal signaling in biology and medicine*. Academic Press; 2020. P. 311–326. doi: 10.1016/B978-0-12-813814-4.00013-4
17. Mewhort HE, Turnbull JD, Meijndert HC, et al. Epicardial infarct repair with basic fibroblast growth factor-enhanced CorMatrix-ECM biomaterial attenuates postischemic cardiac remodeling. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(5):1650–1659. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.005
18. Miyagawa S, Domae K, Yoshikawa Y, et al. Phase I clinical trial of autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):e003918. doi: 10.1161/JAHA.116.003918
19. Moerkamp AT, Lodder K, van Herwaarden T, et al. Human fetal and adult epicardial-derived cells: A novel model to study their activation. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7:174. doi: 10.1186/s13287-016-0434-9
20. Olivey HE, Svensson EC. Epicardial-myocardial signaling directing coronary vasculogenesis. *Circ Res*. 2010;106(5):818–832. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209197
21. Pascual-Gil S, Garbayo E, Díaz-Herráez P, et al. Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic biomaterials. *J Control Release*. 2015;203:23–38. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.02.009
22. Paunovic AI, Drowley L, Nordqvist A, et al. Phenotypic screen for cardiac regeneration identifies molecules with differential activity in human epicardium-derived cells versus cardiac fibroblasts. *ACS Chem Biol*. 2017;12(1):132–141. doi: 10.1021/acschembio.6b00683
23. Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science*. 2011;331(6020):1078–1080. doi: 10.1126/science.1200708
24. Rane AA, Chuang JS, Shah A, et al. Increased infarct wall thickness by a bio-inert material is insufficient to prevent negative left ventricular remodeling after myocardial infarction. *PLoS One*. 2011;6: e21571. doi: 10.1371/journal.pone.0021571
25. Sanchez-Fernandez C, Rodriguez-Outeiriño L, Matias-Valiente L, et al. Regulation of epicardial cell fate during cardiac development and disease: An overview. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3220. doi: 10.3390/ijms23063220

26. Sasaki T, Hwang H, Nguyen C, et al. The small molecule Wnt signaling modulator ICG-001 improves contractile function in chronically infarcted rat myocardium. *PLoS One*. 2013;8:e75010. doi: 10.1371/journal.pone.0075010
27. Serpooshan V, Zhao M, Metzler SA, et al. The effect of bioengineered acellular collagen patch on cardiac remodeling and ventricular function post myocardial infarction. *Biomaterials*. 2013;34(36): 9048–9055. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.017
28. Shrivastava S, Srivastava D, Olson EN, et al. Thymosin β4 and cardiac repair. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1194(1):87–96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05468.x
29. Smart N, Risebro CA, Melville AAD, et al. Thymosin β4 induces adult epicardial progenitor mobilization and neovascularization. *Nature*. 2007;445:177–182. doi: 10.1038/nature05383
30. Smits A, Riley P. Epicardium-derived heart repair. *J Dev Biol*. 2014;2(2):84–100. doi:10.3390/jdb2020084
31. Smits AM, Dronkers E, Goumans M-J. The epicardium as a source of multipotent adult cardiac progenitor cells: Their origin, role and fate. *Pharmacol Res*. 2018;127:129–140. doi: 10.1016/j.phrs.2017.07.020
32. Tan SH, Loo SJ, Gao Y, et al. Thymosin β4 increases cardiac cell proliferation, cell engraftment, and the reparative potency of human induced-pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a porcine model of acute myocardial infarction. *Theranostics*. 2021;11(16):7879–7895. doi: 10.7150/thno.56757
33. Tano N, Narita T, Kaneko M, et al. Epicardial placement of mesenchymal stromal cell-sheets for the treatment of ischemic cardiomyopathy; *in vivo* proof-of-concept study. *Mol Ther*. 2014;22(10): 1864–1871. doi: 10.1038/mt.2014.110
34. Trembley MA, Velasquez LS, Bentley KLDM, Small EM. Myocardin-related transcription factors control the motility of epicardium-derived cells and the maturation of coronary vessels. *Development*. 2015;142(1):21–30. doi: 10.1242/dev.116418
35. Van Tuyn J, Atsma DE, Winter EM, et al. Epicardial cells of human adults can undergo an epithelial-to-mesenchymal transition and obtain characteristics of smooth muscle cells *in vitro*. *Stem Cells*. 2007;25(2):271–278. doi: 10.1634/stemcells.2006-0366
36. Van Wijk B, Gunst QD, Moorman AFM, Van Den Hoff MJB. Cardiac regeneration from activated epicardium. *PLoS One*. 2012;7:e44692. doi: 10.1371/journal.pone.0044692
37. Vieira JM, Howard S, Villa Del Campo C, et al. BRG1-SWI/SNF-dependent regulation of the *Wt1* transcriptional landscape mediates epicardial activity during heart development and disease. *Nat Commun*. 2017;8:16034. doi: 10.1038/ncomms16034
38. Von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. *Circ Res*. 2012;110(12):1628–1645. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259960
39. Wang QL, Wang H-J, Li Z-H, et al. Mesenchymal stem cell-loaded cardiac patch promotes epicardial activation and repair of the infarcted myocardium. *J Cell Mol Med*. 2017;21(9):1751–1766. doi: 10.1111/jcmm.13097
40. Wang Y-L, Yu S-N, Shen H-R, et al. Thymosin β4 released from functionalized self-assembling peptide activates epicardium and enhances repair of infarcted myocardium. *Theranostics*. 2021;11(9):4262–4280. doi: 10.7150/thno.52309
41. Wei K, Serpooshan V, Hurtado C, et al. Epicardial FSTL1 reconstitution regenerates the adult mammalian heart. *Nature*. 2015;525:479–485. doi: 10.1038/nature15372
42. Wessels A, Pérez-Pomares JM. The epicardium and epicardially derived cells (EPDCs) as cardiac stem cells. *Anat Rec Part A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004;276A(1):43–57. doi: 10.1002/ar.a.10129
43. Winter EM, Grauss RW, Hogers B, et al. Preservation of left ventricular function and attenuation of remodeling after transplantation of human epicardium-derived cells into the infarcted mouse heart. *Circulation*. 2007;116(8):917–927. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668178
44. Witty AD, Mihic A, Tam RY, et al. Generation of the epicardial lineage from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*. 2014;32:1026–1035. doi: 10.1038/nbt.3002
45. Yamaguchi Y, Cavallero S, Patterson M, et al. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: a novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPARgamma activation. *PNAS USA*. 2015;112(7):2070–2075. doi: 10.1073/pnas.1417232112
46. Zhao J, Cao H, Tian L, et al. Efficient differentiation of TBX18$^+$/WT1$^+$ epicardial-like cells from human pluripotent stem cells using small molecular compounds. *Stem Cells Dev*. 2017;26(7):528–540. doi: 10.1089/scd.2016.0208
47. Zhou B, Ma Q, Rajagopal S, et al. Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart. *Nature*. 2008;454(7200):109–913. doi: 10.1038/nature07060
48. Zhou B, Mcgowan FX, Pu WT, et al. Adult mouse epicardium modulates myocardial injury by secreting paracrine factors. *J Clin Investig*. 2011;121(5):1894–1904. doi: 10.1172/JCI45529

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Владимирович Тимофеев,** д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 192100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0001-9607-4028; eLibrary SPIN: 1979-7713; e-mail: darrieux@mail.ru

Яна Эдуардовна Булавко, ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0879-846X; eLibrary SPIN: 8159-2273; e-mail: yana.bulavko@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Eugene V. Timofeev,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-9607-4028; eLibrary SPIN: 1979-7713; e-mail: darrieux@mail.ru

Yana E. Bulavko, Assistant Professor, Department of Propaedeutics Internal Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0879-846X; eLibrary SPIN: 8159-2273; e-mail: yana.bulavko@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15581-98

Лизосомные болезни накопления. Муколипидозы

В.Н. Горбунова [1], Н.В. Бучинская [1, 2], А.О. Вечкасова [2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика муколипидозов — аутосомно-рецессивных лизосомных болезней накопления, сочетающих в себе клинические проявления мукополисахаридозов и сфинголипидозов. В соответствии с современной классификацией муколипидозы I, II и III типов относят к гликопротеинозам, а муколипидозы IV типа — к ганглиозидозам. Муколипидоз I типа, или сиалидоз, обусловлен присутствием инактивирующих мутаций в гене α-нейраминидазы *NEU1*, а родственное ему заболевание — галактосиалидоз, сопровождающийся вторичной недостаточностью α-нейраминидазы и β-галактозидазы, в гене *CTSA* протективного белка катепсина А. Для обоих заболеваний характерны ранняя прогрессирующая задержка психомоторного развития, мышечные миоклонии, тяжелая офтальмопатия и ранняя гибель больных. Патогенез заболеваний связан с избыточным накоплением в лизосомах сиалосодержащих гликопротеинов и олигосахаридов. Наследственная недостаточность N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы, необходимой для присоединения маннозо-6-фосфата к олигосахаридам лизосомных ферментов, лежит в основе развития двух аллельных заболеваний, обусловленных мутацией в гене *GNPTAB*, муколипидоза II типа, или «I-клеточной» болезни и муколипидоза III типа, альфа/бета или псевдополидистрофии Гурлера. Мутации в гене *GNPTG*, кодирующем гамма субъединицу этого фермента, — причина развития более мягкого муколипидоза III типа (гамма). Для всех этих заболеваний характерны нарушения фосфорилирования и транспорта лизосомных ферментов, что сопровождается грубой задержкой роста, скелетными аномалиями и ранней гибелью больных. Патогенез муколипидоза IV типа, или сиалолипидоза, связан с одновременным накоплением фосфолипидов, сфинголипидов, мукополисахаридов и ганглиозидов, которое происходит в результате мутаций в гене *MCOLN1*, кодирующем муколипин 1, образующий канал, локализованный на мембранах лизосом и эндосом, и участвующий в регуляции транспорта липидов и белков. В статье приведено описание клинических случаев муколипидоза II и IIIA типов. Преклинические испытания показали перспективность ферментной заместительной терапии, шаперонотерапии и генной терапии для лечения сиалидоза и галактосиалидоза. Однако в клинической практике патогенетические методы терапии муколипидозов к настоящему времени не описаны.

Ключевые слова: обзор; лизосомные болезни накопления; муколипидозы.

Как цитировать

Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О. Лизосомные болезни накопления. Муколипидозы // Педиатр. 2024. Т. 15. № 5. С. 81–98. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15581-98

Рукопись получена: 22.08.2024 **Рукопись одобрена:** 25.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15581-98

Lysosomal storage diseases. Mucolipidosis

Viktoria N. Gorbunova [1], Natalia V. Buchinskaia [1, 2], Anastasia O. Vechkasova [2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The epidemiology, clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of mucolipidoses — autosomal recessive lysosomal storage diseases that combine the clinical manifestations of mucopolysaccharidoses and sphingolipidoses — are presented. In accordance with the modern classification, types I, II and III mucolipidoses are classified as glycoproteinoses, and type IV mucolipidoses are classified as gangliosidoses. Mucolipidoses type I, or sialidosis, is caused by the presence of inactivating mutations in the α-neuraminidase gene *NEU1*, and a related disease is galactosialidosis, accompanied by secondary deficiency of α-neuraminidase and β-galactosidase in the *CTSA* gene of the protective protein cathepsin A. Both diseases are characterized by early progressive delay in psychomotor development, muscle myoclonus, severe ophthalmopathy and early death of patients. The pathogenesis of diseases is associated with excessive accumulation of sialocontaining glycoproteins and oligosaccharides in lysosomes. Hereditary deficiency of N-acetylglucosaminyl-1-phosphotransferase, necessary for the addition of mannose-6-phosphate to the oligosaccharides of lysosomal enzymes, underlies the development of two allelic diseases caused by mutations in the *GNPTAB* gene mucolipidoses type II, or "I-cell" disease and mucolipidoses type III, alpha/beta or pseudopolydystrophy of Hurler. Mutations in the *GNPTG* gene, which encodes the gamma subunit of this enzyme, are responsible for the development of the milder type III mucolipidoses (gamma). All these diseases are characterized by impaired phosphorylation and transport of lysosomal enzymes, which is accompanied by severe growth retardation, skeletal abnormalities and early death of patients. Pathogenesis of mucolipidoses type IV, or sialolipidosis, associated with the simultaneous accumulation of phospholipids, sphingolipids, mucopolysaccharides and gangliosides, which occurs as a result of mutations in the *MCOLN1* gene, encoding mucolipin 1, which forms a channel localized on the membranes of lysosomes and endosomes, involved in the regulation of lipid and protein transport. The article presents a description of clinical cases of mucolipidosis types II and IIIA. Preclinical trials have shown promise for enzyme replacement therapy, chaperone therapy, and gene therapy for the treatment of sialidosis and galactosialidosis. However, pathogenetic methods of therapy for mucolipidoses have not been described in clinical practice to date.

Keywords: review; lysosomal storage disorders; mucolipidoses.

To cite this article

Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO. Lysosomal storage diseases. Mucolipidosis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):81–98. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15581-98

Received: 22.08.2024 **Accepted:** 25.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Муколипидозы — это группа аутосомно-рецессивных лизосомных болезней, обусловленных накоплением в организме мукополисахаридов, гликопротеинов, олигосахаридов и гликолипидов. Свое название группа получила по аналогии с другими лизосомными болезнями накопления, такими как мукополисахаридозы и сфинголипидозы [29]. Первоначально в группу муколипидозов входили четыре типа заболеваний — I, II, III и IV. В соответствии с современной Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) муколипидозы I, II и III типов относят к гликопротеинозам: муколипидоз I типа, или сиалидоз, а также галактосиалидоз — к дефектам деградации гликопротеинов; муколипидоз II типа, или «I-клеточную» болезнь, так же как муколипидоз III типа, или псевдополидистрофию Гурлера, — к дефектам посттрансляционной модификации лизосомных ферментов. Муколипидоз IV типа, или сиалолипидоз, рассматривают в настоящее время как одну из форм ганглиозидоза. Однако для удобства изложения в данном обзоре мы будем придерживаться старой классификации.

Муколипидоз I типа обусловлен наследственной недостаточностью лизосомной α-нейраминидазы вследствие мутаций в гене *NEU1* [12]. В этом обзоре мы рассмотрим также клинически схожее заболевание — галактосиалидоз, обусловленный мутациями в гене *CTSA* протективного белка катепсина А (PPCA), приводящими к вторичной недостаточности двух лизосомных ферментов — β-галактозидазы и α-нейраминидазы [36].

В основе муколипидозов II и III типов лежит недостаточность ферментов, участвующих в процессинге лизосомных гидролаз, таких как N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансфераза — фермент, необходимый для присоединения маннозо-6-фосфата к олигосахаридам лизосомных ферментов [3, 16, 60]. Без маннозо-6-фосфата ферменты не попадают в лизосомы и выводятся из клетки. Наиболее известные муколипидозы — это «I-клеточная» болезнь, клиническая картина которой во многом напоминает синдром Гурлера, и псевдогурлеровская полидистрофия, отличающаяся более поздним началом и легким течением.

Муколипидоз IV типа, или сиалолипидоз, — это аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, обусловленное мутациями в гене муколипина *MCOLN1* [66]. Патогенез заболевания связан с накоплением холестерина, фосфолипидов, сфинголипидов, кислых мукополисахаридов и ганглиозидов, что свидетельствует о дефекте эндоцитоза мембранных компонентов [9].

СИАЛИДОЗ, ИЛИ МУКОЛИПИДОЗ I ТИПА, НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НЕЙРАМИНИДАЗЫ

Клиническая картина и эпидемиология

Сиалидоз (OMIM 256550) — это аутосомно-рецессивное заболевание, при котором происходит поражение многих органов и тканей, включая нервную систему. Болезнь обусловлена наследственной недостаточностью лизосомной α-нейраминидазы и накоплением сиалосодержащих гликопротеинов и олигосахаридов вследствие мутаций в гене *NEU1* [12, 41]. У больных количество лизосом, нагруженных сиалосодержащими компонентами, и их размеры прогрессивно нарастают. При гистологическом анализе можно обнаружить большое число «пенистых» клеток, цитоплазма которых заполнена лизосомами с накапливающимися сиалосодержащими биополимерами. Происходит вакуолизация лимфоцитов, нейронов спинного и головного мозга, а также других типов клеток. Это сопровождается множественными вторичными метаболическими нарушениями и гибелью клеток. Следует отличать сиалидоз от сиалурии, при которой можно наблюдать накопление и экскрецию свободной сиаловой кислоты, а не ковалентно связанной с гликопротеинами и/или олигосахаридами, как в первом случае.

В зависимости от дебюта, тяжести и ведущих клинических проявлений сиалидоз делят на два типа, однако симптом «вишневой косточки», как правило, присутствует при обоих формах заболевания [52].

Сиалидоз I типа, называемый также миоклоническим синдромом с симптомом «вишневой косточки», дебютирует в конце первого или во втором десятилетии жизни. У больных происходит нарушение походки, снижение остроты зрения. Заболевание неуклонно прогрессирует, развиваются мышечные миоклонии, атаксия, тремор нижних конечностей, самостоятельные передвижения больных возможны только с помощью инвалидных колясок. При этом дизморфические черты лица и поражение скелета не характерны. Со стороны органа зрения, наряду с симптомом «вишневой косточки», наблюдается дегенерация макулы, нарушение цветового зрения или ночная слепота, которая может прогрессировать до полной слепоты. В дальнейшем присоединяются признаки периферической нейропатии и гиперрефлексия. Хотя IQ больных снижен и обычно не превышает 50, прогрессирования снижения интеллекта до глубокой умственной отсталости не наблюдается, и продолжительность жизни больных сохраняется в пределах нормы. При нейровизуализации у взрослых пациентов с сиалидозом I типа можно увидеть атрофию коры головного мозга, и в особенности, мозжечка [34]. Описаны случаи сиалидоза I типа с миоклониями в конечностях, без симптома «вишневой косточки» и с нормальной экскрецией сиализированных олигосахаридов [67].

Сиалидоз II, или дизморфического типа, протекает значительно тяжелее. При врожденных формах заболевания гепатоспленомегалия и водянка плода могут развиваться уже в эмбриональном периоде, и иногда подобная беременность заканчивается преждевременными родами. Уже при рождении наблюдаются асцит, гепатоспленомегалия, кардиомегалия, паховые грыжи, отек головного мозга. Такие пациенты погибают в период новорожденности.

При инфантильной форме симптомы заболевания появляются на первом году жизни: грубые черты лица, множественный дизостоз, гепатоспленомегалия, кардиомегалия, задержка психомоторного развития, а в дальнейшем миоклонус-эпилепсия, симптом «вишневой косточки», снижение слуха и зрения. Смерть наступает на втором десятилетии жизни.

Сиалидоз относится к числу очень редких наследственных заболеваний. По всему миру описано лишь несколько десятков случаев. Например, с 1980 по 2018 г. в библиотеке данных PubMed приведены описания 27 случаев заболевания [52]. Больные с I типом часто бывают выходцами из семей итальянского происхождения, в то время как сиалидоз II типа чаще встречается в Японии [41].

Биохимические основы патогенеза

Сиалидоз характеризуется прогрессирующим накоплением сиалосодержащих гликопротеинов и олигосахаридов в лизосомах и их повышенной экскрецией с мочой в результате снижения или полного отсутствия активности лизосомной α-нейраминидазы (сиалидазы). Основная функция α-нейраминидазы — отщепление терминальных остатков сиаловой кислоты (N-ацетилнейраминовой кислоты) от сиалосодержащих белков и олигосахаридов. Также фермент участвует в формировании клеточного иммунитета. Нейраминидаза человека состоит из 415 аминокислот. Активный фермент с молекулярной массой 48.3 кД образуется после отщепления 47-аминокислотного сигнального пептида и гликозилирования.

В лизосомах α-нейраминидаза, как правило, находится в комплексе с β-галактозидазой и протективным белком — катепсином А [73]. Транспортировка α-нейраминидазы к лизосомам и их стабильность непосредственно зависят от катепсина А и ее субъединицы [74]. Недостаточность катепсина А приводит к развитию родственного лизосомного заболевания — галактосиалидоза, при котором дополнительно можно наблюдать вторичную недостаточность α-нейраминидазы и β-галактозидазы.

Катепсин А необходим также для агрегации мономеров β-галактозидазы в высокомолекулярные мультимеры. Если подобной агрегации не происходит, мономеры β-галактозидазы быстро деградируют под действием собственных лизосомных катепсинов. Из-за мутаций в гене β-галактозидазы (*GLB1*) развивается тяжелое лизосомное заболевание — GM1-ганглиозидоз [1, 2].

Существует тесная корреляция между остаточной активностью α-нейраминидазы и тяжестью течения заболевания. При тяжелом инфантильном типе заболевания α-нейраминидаза каталитически неактивна и полностью отсутствует в лизосомах. У пациентов с I типом сиалидоза сохранена остаточная активность фермента [23]. В норме в клетках сиалидаза присутствует в двух изоформах — растворимой и мембранно-связанной. Можно предположить, что трансмембранный домен сиалидазы отщепляется в лизосомах. При патологии обе изоформы сиалидазы отсутствуют. Транспорт сиалидазы в лизосомы происходит с помощью адапторных белков, ассоциированных с тирозин-содержащим сигналом интернализации, расположенным на С-конце фермента [42]. Показано, что α-нейраминидаза участвует в негативной регуляции лизосомного экзоцитоза [76].

Картирование и идентификация гена *NEU1*

Описание больного ребенка одной из инбредных японских семей, у которого сиалидоз сочетался с адреногенитальным синдромом, позволило картировать ген α-нейраминидазы — *NEU1* — в области 6p21.33 [12, 54]. Выделена и проклонирована кДНК гена нейраминидазы [58].

Мутации в гене *NEU1*

В настоящее время в гене *NEU1* идентифицировано более 40 мутаций [34, 64]. Большинство из них миссенстипа, но описаны также нонсенс-мутации, небольшие делеции и дупликации. У 7 не родственных пациентов, проживающих в северной части Индии, с типом II сиалидоза, характеризующимся дополнительно присутствием необычной макулопатии (bulls-eye), в гене *NEU1* найдена однотипная гомозиготная миссенс-мутация c.679G>A (p.Gly227Arg) [5].

Экспериментальные модели

В инбредной линии мышей SM/J, селектированной из природной популяции, можно было наблюдать снижение активности α-нейраминидазы и нарушение сиализирования ряда лизосомных гликопротеинов. Показано, что эти изменения обусловлены присутствием миссенс-мутации p.Leu209Ile в гене *NEU1* [61]. Таким образом, линия мышей SM/J стала естественной моделью мягких форм сиалидоза, при которых сохранена остаточная активность фермента.

В трансгенной нокаут-линии мышей NEU1(–/–) каталитическая активность α-нейраминидазы полностью отсутствует, и фенотип животных сходен с клиническими проявлениями раннего сиалидоза у детей, включая тяжелую нефропатию, прогрессирующую водянку, спленомегалию, кифоз и экскрецию с мочой сиализированных олигосахаридов [50].

Путем трансгеноза создана новая модельная линия мышей с направленно введенной в повсеместно экспрессирующийся ген α-нейраминидазы миссенс мутацией c.160G>A (p.Val54Met), идентифицированной ранее у взрослого пациента с типом I сиалидоза [13]. У экспериментальных животных на втором году жизни появляются признаки лизосомного заболевания, особенно очевидные в почках, хотя низкая остаточная активность α-нейраминидазы сохранена во всех исследованных типах клеток. Активность мутантного фермента достоверно возрастала во всех тканях после проведения

шаперон-опосредованной генной терапии с использованием протективного белка — катепсина А (PPCA), введенного в составе рекомбинантного вектора AAV2/8. При этом исчезали многие патологические фенотипические особенности этой линии. Таким образом, PPCA-шаперон-опосредованную генную терапию можно рассматривать как один из наиболее перспективных методов лечения сиалидоза I типа.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

У пациентов с клиническими признаками тяжелого лизосомного заболевания, сопровождающегося миоклоническими или генерализованными судорогами, можно наблюдать гиперэкскрецию олигосахаридов в моче и недостаточность α-нейраминидазы в лейкоцитах и культуре фибробластов при сохранении нормальной активности β-галактозидазы. Подтверждение диагноза — идентификация мутаций в гене *NEU1*.

Возможна пренатальная диагностика в семьях высокого риска путем выявления мутации в ворсинах хориона.

В опытах, проведенных на культуре фибробластов больных сиалидозом и галактосиалидозом, показана принципиальная возможность ферментной заместительной терапии, так же как и генной терапии, этих тяжелых лизосомных болезней [53]. Разработанная авторами высокочувствительная система оценки терапевтического эффекта после векторного введения в культивируемые клетки больных рекомбинантной нейраминидазы или протективного белка PPCA показала снижение уровня накапливаемых сиалогликоконьюгантов.

В системе *in vitro* на культурах фибробластов больных сиалидозом I типа и на экспериментальных моделях показана перспективность шаперонотерапии с использованием рекомбинантного протективного белка — катепсина А, в сочетании с нестандартной диетотерапией с добавлением бетаина, активатора в синтезе фосфолипидов клеточных мембран [47].

В настоящее время не существует патогенетической терапии для лечения пациентов с сиалидозом. Поскольку сиалидоз — очень редкое, орфанное, заболевание, для разработки и внедрения в практику терапевтических подходов необходимы координированные усилия различных клинических центров, осуществляющих диагностику и ведение пациентов, и научных лабораторий, исследующих молекулярные механизмы патогенеза этого заболевания [19].

ГАЛАКТОСИАЛИДОЗ

Клиническая картина и эпидемиология

Галактосиалидоз (OMIM 256540) — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *CTSA* протективного белка (катепсина А, PPCA), приводящими к вторичной недостаточности двух лизосомных ферментов — β-галактозидазы и α-нейраминидазы. По возрасту манифестации выделяют ранние инфантильные, поздние инфантильные и ювенильные/взрослые формы. Большинство клинических описаний в литературе посвящено ювенильной/взрослой форме [14]. Клинические проявления галактосиалидоза типичны для многих лизосомных болезней. Клиническая картина представлена грубыми чертами лица по типу «гаргоилизма», множественным дизостозом с преимущественным поражением позвоночника, присутствием симптома «вишневой косточки», пенистых клеток в костном мозге, вакуолизированных лимфоцитов в периферической крови. При ранних инфантильных формах заболевания водянка развивается внутриутробно у плода. После рождения можно наблюдать эдему, асцит, висцеромегалию, множественные скелетные нарушения, поражение сердечно-сосудистой системы (гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, снижение сократительной способности миокарда), грубую задержку психомоторного развития. Продолжительность жизни, как правило, не превышает двух лет. Поздние инфантильные формы дебютируют в возрасте от 1 до 3 лет и характеризуются гепатоспленомегалией, задержкой роста, помутнением роговицы, поражением сердечно-сосудистой системы (преимущественное поражение клапанов с формированием пороков сердца), характерны задержка психоречевого развития и сенсоневральная тугоухость. На магнитно-резонансной томографии головного мозга при инфантильных формах галактосиалидоза можно выявить: увеличенные желудочки головного мозга, гиперинтенсивное белое вещество, стриато-таламическую васкулопатию и расширенные периэнцефалические пространства [14]. При наиболее частых ювенильных или взрослых формах галактосиалидоза у больных развиваются миоклонии, атаксия, задержка умственного развития, ангиокератомы, телеангиэктазии конъюнктивы. Висцеромегалия не характерна. При этом витальный прогноз благоприятный.

Большинство больных диагностировано в Японии. Всего в мире описано около 100 случаев галактосиалидоза.

Биохимические основы патогенеза

Протективный белок, или катепсин А, присутствует во многих тканях и обладает одновременно диамидазной, эстеразной и карбоксипептидазной активностями преимущественно по отношению к субстратам с гидрофобными аминокислотами в положении P1'. В лизосомах он выполняет функции сериновой карбоксипептидазы, функционирующей в составе мультибелкового комплекса, как шаперон для нейраминидазы и β-галактозидазы. Образование этого комплекса принципиально важно как для обеспечения стабилизации лизосомной β-галактозидазы, так и для активации α-нейраминидазы [63].

Зрелый катепсин А — гетеродимерный белок, состоящий из двух субъединиц с молекулярной массой 32 и 20 кД

соответственно. Каждая из этих субъединиц содержит по одному сайту N-гликозилирования в положении asn117 и asn305 соответственно. Показано, что правильное расположение asn в позиции 117 32-кД-субъединицы катепсина А принципиально важно для его ассоциации с лизосомами [46].

В фибробластах при ранних инфантильных формах галактосиалидоза каталитическая активность катепсина А практически отсутствует, в то время как при поздних инфантильных и ювенильных или взрослых формах остаточная активность этого фермента составляет от 2 до 5 % соответственно [36].

Картирование и идентификация гена *CTSA*

Первые указания на локализацию гена катепсина А (*CTSA*) на хромосоме 20 были получены в опытах по соматической гибридизации [48]. В дальнейшем эти предположения были подтверждены при описании пациентов с недостаточностью карбоксипептидазной активности и хромосомными нарушениями, затрагивающими длинное плечо хромосомы 20 [28]. С использованием методов гибридизации *in situ* ген *CTSA* был картирован в области 20q13.1 [75].

Ген *CTSA* экспрессируется во многих тканях с образованием 2-кб мРНК, предположительно кодирующей белок-предшественник, состоящий из 480 аминокислот, 28 из которых — это сигнальный N-терминальный пептид, а 298 и 154 аминокислот входят в состав 32- и 20-кД-субъединиц зрелого гетеродимерного белка соответственно [26].

Мутации в гене *CTSA*

Частая мутация в гене *CTSA* у японских больных с дебютом неврологических проявлений в ювенильном или взрослом возрасте — это сплайсинговая мутация IVS7+3A>G, сопровождающаяся делецией экзона 7 [68]. У больных с поздней инфантильной формой галактосиалидоза наиболее часто встречаются миссенс-мутации c.1231T>G (p.Phe411Val) и c.658T>A (p.Tyr221Asn) [78]. При ранних инфантильных формах миссенс-мутации часто приводят к нарушениям гликозилирования катепсина А, а значит, и его транспорта в лизосомы. По-видимому, главный фактор, определяющий клиническое течение галактосиалидоза, — это уровень активности фермента в лизосомах. Пациенты с поздней инфантильной формой часто бывают компаунд-гетерозиготами, при этом по крайней мере одна из двух мутаций не нарушает транспорта катепсина А в лизосомы.

Экспериментальные модели

Создана трансгенная линия мышей с гомозиготной нулевой мутацией в гене катепсина А (*Ppca–/–*), моделирующая галактосиалидоз человека [77]. Вскоре после рождения у экспериментальных животных появляются фенотипические признаки лизосомного заболевания в сочетании с вакуолизацией клеток в большинстве тканей. Состояние (*Ppca–/–*) мышей прогрессивно ухудшается вследствие тяжелой дисфункции многих органов и особенно почек. В дальнейшем развивается тяжелая нейропатия, атаксия и наступает преждевременная гибель животных.

При трансплантации нулевым мутантам генно-модифицированных клеток костного мозга с гиперэкспрессией в эритроидных клетках или моноцитах/макрофагах PPCA человека наблюдали коррекцию патологических проявлений галактосиалидоза во многих внутренних органах, причем эта процедура оказалась более эффективна по сравнению с трансплантацией нормального костного мозга [77]. Хорошие результаты были получены и при трансплантации нулевым мутантам *Ppca–/–* предшественников гемопоэтических клеток, трансдуцированных ретровирусным вектором, обеспечивающим гиперэкспрессию PPCA человека [40]. На протяжении 10 мес. после трансплантации наблюдали полную коррекцию фенотипических проявлений заболевания во всех органах. Донорские клетки были обнаружены во всех тканях с высоким уровнем экспрессии PPCA — в печени, селезенке, костном мозге, тимусе и легких. Иммуногистохимический анализ лизосом показал присутствие корректирующего белка не только в гемопоэтических клетках, что указывает на возможность его эффективного поглощения этими клетками и кросс-коррекцию. Экспрессия PPCA в центральную нервную систему ограничивалась периваскулярными областями, но этого было достаточно, чтобы предотвратить начало дегенерации клеток Пуркинье и атаксию. Таким образом, на этой модели показана перспективность использования трансплантации генно-модифицированных клеток костного мозга для лечения галактосиалидоза у человека.

Линия *Ppca–/–* оказалась удобна и для разработки методов генотерапии галактосиалидоза [32]. Внутривенные инъекции мутантным животным в возрасте одного месяца rAAV2/8-вектора, экспрессирующего PPCA под контролем печень-специфического промотора, привели к нормализации физических и поведенческих особенностей животных этой линии без видимых нежелательных последствий. Несмотря на то что экспрессия трансгена ограничивалась печенью, иммуногистохимический и биохимический анализы показали возможность доза-зависимой кросс-коррекции во многих других органах и тканях. Высокий уровень экспрессии PPCA наблюдался и в репродуктивных органах, что приводило к восстановлению плодовитости мутантных животных. Таким образом, преклинические испытания, выполненные на модельной линии мышей *Ppca–/–*, показали возможность использования rAAV-PPCA-вектора для безопасной доставки нормального гена *CTSA* и лечения не нейронопатических форм галактосиалидоза.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

Клиническая диагностика: наличие наиболее характерных симптомов (миоклония, атаксия, задержка

умственного развития, ангиокератомы). Лабораторные исследования — изменение лимфоцитов периферической крови (вакуализация, «пенистые» клетки в биоптате костного мозга). В моче — протеинурия и гиперэкскреция олигосахаридов. Специфический биохимический маркер заболевания — комплексная недостаточность α-нейраминидазы, β-галактозидазы и катепсин А-подобной активности в лейкоцитах и культуре фибробластов. Подтверждением диагноза служит идентификация инактивирующих мутаций в гене *CTSA*. В качестве пренатальной диагностики проводят хорионбиопсию с последующим поиском семейной мутации в ворсинах хориона.

Преклинические испытания ферментной заместительной терапии галактосиалидоза с использованием рекомбинантного PPCA показали, что в культуре фибробластов больных происходит восстановление активности трех белков — катепсина А, нейраминидазы 1 и β-галактозидазы [15]. Инъекция рекомбинантного фермента лабораторным мышам линии *Ppca–/–* с недостаточностью *PPCA* приводит к его дозозависимой интернализации клетками различных органов, включая мозг, и восстановлением или нормализацией активности всех трех ферментов с последующим снижением уровня сиалолигосахаридов в моче. Эти результаты убедительно показывают перспективность ферментной заместительной терапии галактосиалидоза с использованием рекомбинантного PPCA.

В преклинических испытаниях, выполненных на культурах кожных фибробластов четырех пациентов, один из которых был с ранней инфантильной, а трое — с более поздними формами галактосиалидоза, была продемонстрирована перспективность шаперонотерапии заболевания с использованием синтетического производного галактозы — N-октил-4-эпи-β-валиенамина (NOEV), который служит потенциальным ингибитором β-галактозидазы [31]. Ранее в модельных экспериментах была показана эффективность использования этого шаперона для коррекции патологических проявлений GM1-ганглиозидоза, обусловленного мутациями в гене β-галактозидазы [2, 30].

Рассматривается также возможность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для лечения гликопротеинозов, включая сиалидоз и галактосиалидоз [51].

МУКОЛИПИДОЗ II, АЛЬФА/БЕТА ИЛИ «I-КЛЕТОЧНАЯ» БОЛЕЗНЬ; МУКОЛИПИДОЗ III, АЛЬФА/БЕТА ИЛИ ПОЛИДИСТРОФИЯ ПСЕВДО-ГУРЛЕРА

Клиническая картина и эпидемиология

Муколипидоз II альфа/бета, или «I-клеточная» болезнь (OMIM 252500), а также муколипидоз III альфа/бета, или полидистрофия псевдо-Гурлера (OMIM 252600), — это аллельные аутосомно-рецессивные заболевания, обусловленные мутациями в гене *GNPTAB*, кодирующем альфа и бета субъединицы N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы или GlcNAc-1-фосфотрансферазы [16].

Муколипидоз II характеризуется низкими весо-ростовыми показателями при рождении, дальнейшей задержкой роста вплоть до полной остановки к двум годам, паховыми и пупочными грыжами, остеопенией в неонатальном периоде, которая может привести к патологическим переломам, и множественными скелетными аномалиями, мышечной гипотонией, грубыми чертами лица (Гурлер-фенотип), множественным дизостозом, прогрессирующей тугоподвижностью и контрактурами суставов [4]. У пациентов еще до одного года начинает формироваться типичный фенотип: крупные грубые черты лица, выступающие лобные бугры, эпикант, короткий нос с запавшей переносицей, широким кончиком и развернутыми ноздрями, макроглоссия, гиперплазия альвеолярных отростков и десен (связана с дефицитом катепсина L). Хондроциты при муколипидозе увеличены в размерах и перегружены вакуолями [35]. Слизистые оболочки верхних дыхательных путей утолщены, дыхательные пути сужены, что служит предпосылкой к развитию частых респираторных заболеваний, склонностью к обструкции на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Со стороны внутренних органов характерны: гепатоспленомегалия и поражение сердца: кардиомегалия, утолщение и кальцификация клапанов. Характерен дефицит веса, сложности при кормлении и невозможность достижения нормальных возрастных весо-ростовых показателей. У детей можно наблюдать нарушения сна, прогрессирующую задержку психомоторного и психоречевого развития, отсутствие или утрату способности самостоятельно сидеть, стоять или ходить. Смерть наступает до 3–5 лет от интеркуррентных инфекций, сердечно-сосудистой и/или дыхательной недостаточности.

Муколипидоз III типа — более легкая форма по сравнению с муколипидозом II. Первые клинические проявления в виде задержки роста, тугоподвижности суставов и обнаруживаемых рентгенологически множественных скелетных аномалий возникают обычно после 3 лет или при более мягких формах во второй декаде жизни. Пациенты обычно маленького роста, у многих развиваются признаки остеопороза, с возрастом появляются боли в суставах (особенно тазобедренных), увеличивается частота острых респираторных заболеваний и рецидивов хронических, и инфекций среднего уха. Характерно развитие карпального туннельного синдрома [35]. В 50 % случаев можно наблюдать признаки когнитивного дефицита и трудности в обучении. Общая продолжительность жизни снижена.

Муколипидоз II и III типа относят к редким моногенным заболеваниям с частотами, варьирующими в пределах от 1:100 до 1:400 тыс. населения.

Биохимические основы патогенеза

GlcNAc-1-фосфотрансфераза представляет собой гексамерный комплекс, состоящий из двух альфа-, двух бета-

и двух гамма-субъединиц. Его основная функция связана с подготовкой вновь синтезированных гидролаз к транспорту в лизосомы. GlcNAc-1-фосфотрансфераза катализирует начальный шаг в синтезе маннозо-6-фосфата (M6P), присутствие которого необходимо для направления фермента в лизосомы, а также участвует в процессе прикрепления этой метки к специфическим гидролазам. Альфа- и бета-субъединицы комплекса кодируются геном *GNPTAB* [16], а гамма-субъединица — геном *GNPTG*. Мутации в каждом из этих генов, сопровождающиеся недостаточностью GlcNAc-1-фосфотрансферазы, приводят к нарушению фосфорилирования и транспорта специфических лизосомных ферментов и накоплению подходящих лизосомных субстратов. Альфа- и бета-субъединицы, размером 928 и 328 аминокислот соответственно, образуются путем протеолитического расщепления lys-asp-связи, которое происходит с участием сайт-1-протеазы — SIP [44]. В опытах, выполненных на культурах клеток, показано, что недостаточность SIP приводит к метаболическим нарушениям, сходным с теми, которые наблюдаются у больных муколипидозом II и III типов.

Остаточная активность GlcNAc-1-фосфотрансферазы составляет менее 1 % у больных муколипидозом II типа с тяжелыми черепно-лицевыми и ортопедическими нарушениями, очевидными с момента рождения. При муколипидозе III альфа/бета эта активность колеблется в пределах от 1 до 10 % [17].

Картирование и идентификация гена *GNPTAB*

Анализ компьютерных баз геномной ДНК человека привел к идентификации гена *GNPTAB*, продукт которого — полипептидная цепь, состоящая из 1256 аминокислот [69]. Ген расположен в области 12q23.3, состоит из 21 экзона, его общая протяженность — 85 кБ, кДНК гена *GNPTAB* клонирована [5, 37].

Мутации в гене *GNPTAB*

В настоящее время в гене *GNPTAB* идентифицировано более 120 мутаций, приводящих к недостаточности GlcNAc-1-фосфотрансферазы [10, 16, 22, 38, 55]. При этом одни и те же мутации могут присутствовать у пациентов как со второй, так и с третьей формой муколипидоза альфа/бета. Хотя нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания чаще обнаруживают при тяжелых формах, дифференциальная диагностика этих заболеваний может быть проведена только с учетом клинических проявлений, включая возраст начала и тяжесть течения. Для разных этнических групп характерны различные спектры мутаций. Так, наиболее часты у японских больных нонсенс-мутация c.3565C>T (p.Arg1189Ter) и миссенс-мутация c.1122T>G (p.Phe374Leu), которые можно встретить среди мутантных аллелей в 41 и 10 % случаев соответственно. У пациентов португальского происхождения чаще встречаются мутации, приводящие к преждевременной терминации трансляции. Среди них наиболее часто встречается делеция двух нуклеотидов — 3503delTC, данный вариант найден в 45 % случаев. Эта же делеция мажорная в американской популяции [17]. Она была обнаружена у 18 больных муколипидозом II альфа/бета и у 4 больных муколипидозом III альфа/бета среди общего числа из 61 обследованного американского больного.

Некоторые мутации в гене *GNPTAB* ассоциированы с заиканием. Так, анализ сцепления, проведенный в большой инбредной пакистанской семье, в которой на протяжении 6 поколений наблюдали пациентов с заиканием, показал, что этот признак косегрегирует с маркерами длинного плеча хромосомы 12 [38]. При дальнейшем исследовании у 25 пациентов с заиканием была найдена миссенс-мутация G1200K в гене *GNPTAB*, причем у 12 из них эта мутация находилась в гомозиготном состоянии. Однако эта мутация, по-видимому, обладает неполной пенетрантностью, так как 2 гомозиготных и 9 гетерозиготных носителей не имели заикания, а у троих с заиканием не было этой мутации. Были также обнаружены 3 аллельных варианта в гене *GNPTAB* у 4 неродственных пациентов с заиканием. Никто из них не имел признаков муколипидоза. При дальнейшем исследовании мутация G1200K была найдена в трех других пакистанских семьях с заиканием, а также у одного североамериканского пациента, у которого предки были выходцами из Индии. В то же время эта мутация не обнаружена в 192 контрольных случаях у пакистанцев и в 552 контрольных случаях у жителей Северной Америки, не имеющих заикания. Анализ гаплотипов показал, что распространение мутации G1200K связано с «эффектом основателя», а сама мутация возникла около 14 300 лет тому назад [25, 49].

При изучении ассоциации с заиканием других генов, участвующих в контроле транспорта гидролаз в лизосомы, были обследованы 270 североамериканских и британских семей с заиканием [33]. В 11 из них найдены необычные аллельные варианты в каждом из генов *GNPTG* и *NAGPA*, продукт которого участвует в процессинге маннозо-6-фосфата (M6P). При этом в 276 контрольных хромосомах таких аллелей не обнаружено. По-видимому, некоторые нарушения метаболизма лизосомных ферментов могут рассматриваться в настоящее время в качестве генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию несиндромального персистирующего заикания.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

У детей с клиническими проявлениями мукополисахаридоза, ранней задержкой роста, скелетными аномалиями, множественным дизостозом и поражением клапанов сердца при биохимическом анализе отсутствует гиперэкскреция мукополисахаридов в моче и резко повышена активность в сыворотке крови маркерных лизосомных гидролаз, таких как гексозаминидазы, N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы, β-D-галактозидазы, α-D-маннозидазы. При этом в культивируемых фибробластах активность этих гидролаз, так же

как N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы, снижена. Подтверждением диагноза служит идентификация мутаций в гене *GNPTAB.*

Методов патогенетического лечения муколипидозов II и III типов не описано.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Мальчик в возрасте 3 мес. был направлен на консультацию к врачу-генетику. Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности (во втором браке), от третьих срочных родов на 37/38-й неделе беременности путем кесарева сечения в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, дистресс-синдромом и врожденными пороками развития плода. У пробанда имеются два единоутробных полусибса: первая и вторая беременности матери в первом браке, оба мальчика здоровы.

Антенатально по данным ультразвуковых скринингов определяли остеохондродистрофию с нарушением роста трубчатых костей. При рождении: рост — 47 см, масса — 2740 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Неонатологами были выявлены множественные микроаномалии развития, укорочение верхних и нижних конечностей за счет проксимальных отделов, искривление голеней. Ребенок выписан на 4-е сутки жизни с диагнозом «Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночного столба».

При осмотре в СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» в возрасте 3 мес. определены низкорослость (52 см, –4,63 SD), дефицит веса (3924 г, –3,89 SD), микрокрания (36,5 см). Форма головы — ближе к тригоноцефалии. Грубые черты лица, узкий лоб, большие глаза, экзофтальм, седловидный нос, удлиненный фильтр. Широкие гиперплазированные альвеолярные отростки, высокое нёбо. Гипертелоризм сосков. Укорочение верхних и нижних конечностей. Тугоподвижность локтевых суставов. Поперечные ладонные борозды с обеих сторон. Микромелия, косолапость справа.

В динамике при осмотре в 8 мес. обращали на себя внимание микроцефалия, грубые черты лица, гиперплазия десен, экзофтальм, укорочение шеи и конечностей, пупочная и паховые грыжи, тугоподвижность крупных суставов, асимметричная килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, задержка психомоторного и психоречевого развития. По результатам осмотра и консультации врача-ортопеда выставлен диагноз «Множественный врожденный порок развития скелета, множественная эпиметафизарная дисплазия. Недифференцированный генетический синдром».

В связи с низкорослостью и укорочением длинных трубчатых костей была проведена ДНК-диагностика (поиск частых мутаций в гене *FGFR3*): мутации c.1123G>T, c.1138G>A, c.1138G>C, c.1619A>G, c.1620C>A, c.1620C>G не выявлены. Был также осуществлен скрининг на лизосомные болезни накопления (Гоше, Фабри, Ниманна–Пика тип A/B, Помпе, Краббе, мукополисахаридоз I тип): повышение уровня сфингомиелиназы до 154,65 (норма 1,5–25,0 мкМ/л×час) — обнаруженные отклонения недиагностически значимы для исследованных лизосомных болезней накопления. По результатам исследования гликозаминогликанов в утренней порции мочи не найдено отклонений от нормы.

С учетом несоответствия клинических данных и результатов исследований было проведено полноэкзомное секвенирование методом NGS. В гене *GNPTAB* выявлен патогенный вариант c.1123C>T (p.Arg375Ter) в гомозиготном состоянии.

На основании клинических проявлений и результатов молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз — муколипидоз II типа.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пробанд — мальчик в возрасте 2 дней — осмотрен врачом-генетиком в отделении реанимации и интенсивной терапии детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий Санкт-Петербурга.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности и первых срочных родов путем кесарева сечения на 37-й неделе. Антенатально по данным ультразвукового исследования (УЗИ) на 22-й неделе выявлено укорочение длинных трубчатых костей, умеренное маловодие. При рождении: вес — 2500 г, рост — 45 см, шкала Апгар — 7/8 баллов. С рождения состояние тяжелое по основному заболеванию. Мышечный тонус диффузно снижен, двигательная активность ослаблена.

При проведении объективного осмотра были отмечены следующие фенотипические особенности: укорочение проксимальных отделов конечностей, их деформация, избыточная складчатость кожи, микрогнатия, иктеричность кожных покровов.

С 1-го года у ребенка наблюдали увеличение и диффузные изменения печени, постоянное повышение щелочной фосфатазы. Далее в 1 год 7 мес. пробанду было осуществлено оперативное вмешательство — двусторонняя вертикальная остеотомия нижней челюсти.

При осмотре в 2 года были выявлены множественные микроаномалии развития: костная асимметрия лица и мозговой части черепа; широкий лоб с выступающими лобными буграми; деформированные и низкопосаженные ушные раковины; вывернутые кнаружи крылья носа; плоский фильтр; широкий альвеолярный край; микрогения; укорочение проксимальных сегментов конечностей; деформация голеней; грудная клетка узкая, вытянутой формы. При пальпации живота: печень +2 см из-под реберной дуги.

Далее при осмотре в динамике отмечали: резкую гипоплазию нижней челюсти асимметричного характера; антимонголоидный разрез правого глаза; брахицефалию;

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15581-98

деформацию нижней части голеней (изогнуты в переднезаднем направлении); гиперплазия десен; односторонний крипторхизм.

Данные инструментальных методов обследования

При проведении рентгенографии в возрасте 6 мес. выявлены множественные консолидирующие переломы со смещением бедренных костей и костей голени с образованием обширных костных мозолей и периостальных реакций. Бедренные кости и кости голени деформированы. Костная структура разрежена, неправильного строения, метафизарные пластины уплотнены. Крыши вертлужных впадин сглажены, верхнелатеральные края крыш не дифференцируются. На рентгенограмме грудной клетки, плеч и предплечий кости укорочены, поперечные размеры их равномерно увеличены за счет гиперостоза, контуры костей четкие с незначительной деформацией оси кости. Метафизы костей расширены по типу «бокалов», метафизарные зоны неровные, уплотнены. Ребра с консолидирующимися переломами. По результатам рентгенографии предположен диагноз несовершенного остеогенеза.

Нейросонография: асимметричная вентрикулодилатация за счет боковых отделов правого желудочка; легкое расширение субарахноидальных пространств. Далее была выполнена многослойная спиральная компьютерная томограмма: признаки сочетанного нарушения развития черепа — краниосиностоз, базилярная импрессия, умеренная внутренняя гидроцефалия.

По данным УЗИ органов брюшной полости не обнаружено патологии. УЗИ почек и мочевого пузыря: пиелоэктазия правой почки. Эхокардиография: пролабирование аортального клапана, аортальная недостаточность II степени. Пролапс митрального клапана I степени, регургитация I степени.

По результатам биохимического анализа крови выявлено повышение следующих показателей: щелочной фосфатазы — до 2004, 2805, 3539, 3193 Ед/л (в динамике); паратгормона — до 178 пг/мл (референсные значения до 28 пг/мл), уровень общего кальция — 2,2 ммоль/л, Ca^{++} — 1,07–1,24 ммоль/л.

По результатам консультации офтальмолога выставлен диагноз: «Экзофтальм, расходящееся косоглазие». Заключение ортопеда: левосторонний грудопоясничный сколиоз II степени.

В связи с наличием множественных микроаномалий развития для исключения хромосомной патологии было проведено кариотипирование: кариотип пробанда — 46,XYgh– (нормальный мужской кариотип, уменьшение гетерохроматина Y-хромосомы — вариант нормы).

На основании клинических данных заподозрена лизосомная болезнь накопления, а именно муколипидоз. Осуществлен скрининг на муколипидоз в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»: N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидаза — 1759,5 нМ/л (референсные значения 257,9–611,1 нМ/мл), гексозаминидаза тотальная — 3698 нМ/мл (референсные значения 523,5–866,1 нМ/мл), гексозаминидаза А — 1 % (референсные значения 50,9–57,3 %). Выявлено повышение активности лизосомных ферментов в плазме крови, высоковероятен диагноз — «Муколипидоз». При этом исследовании в динамике наблюдали повышение активности фермента: гексозаминидаза тотальная — 4132 нМ/мл (референсные значения 523,5–866,1 нМ/мл), гексозаминидаза А — 1 % (референсные значения 50,9–57,3 %).

Для подтверждения диагноза выполнено молекулярно-генетическое исследование в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»: в экзоне 13 гена *GNPTAB* выявлен патогенный вариант c.2213C>A (p.Ser738Ter) в гомозиготном состоянии.

На основании клинических данных и результатов лабораторных и молекулярно-генетического исследований пациенту установлен диагноз «Муколипидоз III А».

МУКОЛИПИДОЗ III, ГАММА

Клиническая картина и эпидемиология

Муколипидоз III гамма (OMIM 252605) — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене гамма-субъединицы GlcNAc-1-фосфотрансферазы — *GNPTG* [60]. Его клинические проявления сходны с теми, которые наблюдаются при муколипидозе III альфа/бета [4]. Однако болезнь в среднем дебютирует позднее — в возрасте 5–10 лет. Первые клинические проявления — боли и прогрессирующая тугоподвижность суставов. При этом, как правило, не наблюдается задержки психического развития.

Основная клиническая особенность — скелетная дисплазия. Наиболее распространенные симптомы: тугоподвижность суставов, расширение лучезапястного сустава, сколиоз и помутнение роговицы. Менее распространенные симптомы: низкий рост, грубые черты лица, утолщение кожи, астигматизм, гиперметропия, аномалии сердечных клапанов, умственная отсталость, гепатоспленомегалия и кардиореспираторные проблемы [49].

С детского возраста на рентгенограммах скелета выявляют признаки множественого дизостоза [49].

Дистрофия сетчатки — необычная находка при муколипидозе III гамма, и в литературе описано только два случая [20, 62].

Биохимические основы патогенеза

В культивируемых фибробластах снижена активность многих лизосомных ферментов до 30–50 %, по сравнению с нормой, а в экстрактах фибробластов обнаружен низкий уровень M6P-содержащих белков [57]. Около 70 % вновь синтезированных гидролаз попадают в культуральную среду, а не направляются в лизосомы. Таким образом, можно обнаружить высокие уровни лизосомных ферментов в плазме крови.

Картирование и идентификация гена *GNPTG*

Анализ сцепления, проведенный в большой семье друзов, в которой наблюдали несколько больных муколипидозом III гамма, показал, что ген *GNPTG* расположен в области короткого плеча хромосомы 16 (16p13.3) [60]. Ген кодирует полипептидную цепь, состоящую из 281 аминокислоты.

Мутации в гене *GNPTG*

Из 9 мутаций, идентифицированных в гене *GNPTG*, 8 приводят к преждевременной терминации трансляции. Это небольшие делеции со сдвигом рамки считывания, сплайсинговые и нонсенс-мутации [22, 49, 56, 57].

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

У детей с клиническими проявлениями муколипидоза III при биохимическом анализе можно наблюдать: (1) недостаточность N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы и маркерных лизосомных ферментов (гексозаминидазы, N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы, β-D-галактозидазы, α-D-маннозидазы) в фибробластах; (2) повышение активности маркерных лизосомных ферментов в сыворотке крови; (3) отсутствие гиперэкскреции гликозаминогликанов с мочой. Подтверждение диагноза — идентификация мутаций в гене *GNPTG.*

Методов патогенетического лечения муколипидоза III типа не описано.

МУКОЛИПИДОЗ IV, СИАЛОЛИПИДОЗ

Клиническая картина и эпидемиология

Муколипидоз IV (OMIM 252650) — это аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, обусловленное мутациями в гене *MCOLN1* [66]. Основные клинические проявления заболевания: задержка психомоторного развития в сочетании с офтальмологическими аномалиями, прогрессирующими с возрастом до полной потери зрения. В большинстве случаев типичная клиника муколипидоза развивается в течение первого года жизни. Дети не способны удерживать предметы и самостоятельно передвигаться из-за выраженной мышечной гипотонии, переходящей с возрастом в мышечную ригидность. Они испытывают трудности с жеванием, глотанием, координацией, приобретением навыков. Нарушения в психомоторном развитии с возрастом прогрессируют.

У детей в первой декаде жизни развивается помутнение роговицы с последующей постепенной фиброзной дисплазией роговицы и дегенерацией сетчатки. Тяжелые дефекты зрения или слепота появляются из-за атрофии зрительного нерва. К частым проблемам относятся также косоглазие и светобоязнь [27].

Поражение центральной нервной системы характеризуется гипомиелинизирующей лейкодистрофией с накоплением железа в головном мозге, с дегенеративными изменениями мозжечка и нейроаксональным повреждением, что клинически проявляется нарушениями психомоторного развития и неврологической симптоматикой.

Магнитно-резонансная томография головного мозга может показать характерные нарушения: гипоплазию мозолистого тела, уменьшение белого вещества с различными гиперинтенсивными поражениями на Т2-взвешенных изображениях, отложение ферритина в базальных ганглиях и относительную сохранность кортикального серого вещества [45].

Диагностические признаки заболевания: анемия и снижение продукции соляной кислоты в желудочном соке — ахлоргидрия. В результате в крови можно наблюдать необычно высокий уровень гастрина — гормона, участвующего в регуляции содержания желудочного сока. Средняя продолжительность жизни при муколипидозе IV типа снижена.

В 5 % случаев возможно развитие атипичной формы заболевания, при которой сохраняется способность к самостоятельному передвижению, интеллектуальные расстройства менее выражены и офтальмологические нарушения развиваются значительно медленнее. При этом ахлоргидрия сохраняется.

Частота муколипидоза IV — 1:40 000. Около 70–80 % выявляемых больных относятся к этнической группе евреев восточно-европейского происхождения (ашкенази), причем в большинстве случаев их предки — это выходцы из Польши или Литвы [18, 59].

Биохимические основы патогенеза

В отличие от большинства болезней накопления, активность лизосомных гидролаз в плазме крови сохраняется в пределах нормы. При гистологическом исследовании в лизосомах фибробластов обнаруживают накопления холестерина, фосфатидилхолина, так же как других фосфолипидов, сфинголипидов, кислых мукополисахаридов и ганглиозидов, и эта гетерогенность свидетельствует о дефекте эндоцитоза мембранных компонентов [9]. По-видимому, происходит избыточная транспортировка этих макромолекул в лизосомы, а не их рециклирование к плазменной мембране. У больных нарушен мембранно-ассоциированный транспорт лизосомных субстратов и/или поздние шаги эндоцитоза, что и приводит к внутриклеточному накоплению соответствующих субстратов. Эндоцитоз мембранных компонентов отличается от рецептор-опосредованного эндоцитоза, который у больных муколипидозом IV не нарушен. С использованием различных маркеров эндоцитоза показано, что интернализация и рециклирование компонентов плазменной мембраны сохраняются в пределах нормы [18].

Продукт гена *MCOLN1* — белок муколипин-1, локализованный на мембранах лизосом и эндосом. Муколипин-1 участвует в регуляции транспорта липидов и белков между этими органеллами, и его функции особенно важны для нормального развития головного мозга и сетчатки. В клетках желудка роль муколипина-1 связана с производством кислот, участвующих в переваривании пищи.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15581-98

Впервые муколипин-1 был идентифицирован как проницаемый для натрия и калия pH-зависимый кальциевый канал, локализованный и на внутриклеточных везикулярных мембранах, включая лизосомы, и на плазменной мембране [39, 43]. При муколипидозе IV типа в клетках нарушен процесс высвобождения кальция из этого канала, что и приводит к снижению мембранного транспорта между лизосомами и эндосомами. Муколипин-1 состоит из 580 аминокислот и имеет молекулярную массу 65 кД. Он содержит 1 трансмембранный хеликсный домен и 5 трансмембранных доменов в N- и C-терминальных районах, соответственно. Муколипин-1 относится к семейству рецепторных потенциал-зависимых $Ca(2^+)$ каналов — TRPM, играющих важную роль в транспорте ионов кальция и мембранаопосредованном эндоцитозе [11].

В опытах *in vitro* показано, что при муколипидозе IV типа повышен уровень аутофагии, и аутофагосомы содержат убиквитинизированные белковые агрегаты, что может лежать в основе процесса нейродегенерации [72].

Картирование и идентификация гена *MCOLN1*

Анализ сцепления, проведенный в 13 семьях с муколипидозом IV типа, позволил картировать ген *MCOLN1* в коротком плече хромосомы 19 в области 19p13.3-p13.2 [65].

С использованием методов позиционного клонирования в области 19p13.3-p13.2 в двух лабораториях независимо был идентифицирован ген, обозначенный разными авторами *MCOLN1* и *ML4* соответственно [7, 11]. Его продукт был назван муколипином-1 или муколипидином. Протяженность гена *MCOLN1* составляет 14 кб, он разделен на 14 экзонов. Ген *MCOLN1* клонирован [66].

Мутации в гене *MCOLN1*

При изучении 21 семьи евреев-ашкенази с муколипидозом IV типа были идентифицированы 2 мажорные мутации в гене *MCOLN1*, ассоциированные с двумя разными гаплотипами [7]. Одна из них — сплайсинговая мутация IVS3–2A-G, и другая — протяженная внутригенная делеция del Ex1-Ex7 — встречаются более чем у 95 % больных данной этнической группы в соотношении 78 и 22 % соответственно [6]. Частота гетерозиготного носительства этих двух мутаций в популяции евреев-ашкенази немногим больше 1 % [8, 21]. Клинические проявления муколипидоза IV типа у гомозигот и компаунд-гетерозигот по каждой из этих двух мутаций сходны по характеру.

Идентифицированы также другие мутации в гене *MCOLN1*, большинство из которых приводит к преждевременной терминации трансляции. При этом муколипин-1 у больных, как правило, полностью отсутствует.

Экспериментальные модели

Найдена инактивирующая мутация в гене *cup5* — гомологе гена *MCOLN1* — у *Caenorhabditis elegans* [24]. В таких клетках можно наблюдать снижение скорости деградации белков мембранного эндоцитоза и накопление крупных вакуолей, что указывает на участие гена *cup5* в контроле некоторых аспектов эндоцитоза. Эта генетическая линия *C. elegans* может быть использована в качестве модели для изучения наиболее значимых особенностей структуры и функций муколипина-1, которые оказались консервативными в процессе эволюции.

На модели муколипидоза IV типа у дрозофил (*Trpml–/–*) показано, что накопление макромолекул в везикулах мутантных мух обусловлено дефектом аутофагии с последующим оксидативным стрессом и нарушением синаптической передачи [70]. В головном мозге экспериментальных животных присутствует большое количество клеток, находящихся на поздней стадии апоптоза. Все эти нарушения супрессируются при экспрессии нормального гена *Trpml* в нейронах, глиальных и гемопоэтических клетках.

Создана трансгенная «нокаут»-линия мышей Mcoln1(–/–) [71]. У лабораторных животных во всех клетках, и особенно в нейронах головного мозга, присутствуют компактные аномальные включения, в крови повышен уровень гастрина, некоторые типы клеток излишне вакуолизированы, наблюдается дегенерация сетчатки и прогрессирующие нарушения походки вплоть до полного паралича передних конечностей. Смерть наступает в возрасте около 8 мес. Фенотип данной модели животных отражает основные клинические проявления муколипидоза IV типа. Трансгенная нокаут-линия мышей Mcoln1(–/–) может быть использована для более подробного изучения молекулярных основ его патогенеза и поиска биомишений для лекарственной терапии этого тяжелого заболевания.

Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

У детей с задержкой психомоторного развития в сочетании с тяжелыми офтальмопатиями и ахлоргидрией при иммуногистохимическом анализе в лизосомах фибробластов можно выявить накопления фосфолипидов, сфинголипидов, кислых мукополисахаридов и ганглиозидов. Активность лизосомных гидролаз при этом сохранена в пределах нормы. Специфический биохимический маркер заболевания — это повышенная концентрация гастрина в сыворотке крови в 10 раз и более.

Методов патогенетического лечения муколипидоза IV типа не описано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Муколипидозы — группа очень редких заболеваний, клиническая диагностика которых крайне затруднена в связи с малой встречаемостью данной патологии. Важно включение муколипидозов в круг дифференциальной диагностики у пациентов с тяжелым прогрессирующим поражением центральной нервной системы, системной ортопедической патологией и вовлечением органа зрения. На амбулаторном или госпитальном уровне важно

заподозрить лизосомную болезнь накопления и правильно маршрутизировать пациента для установки диагноза и прогноза потомства для семьи. Выявление пациентов с редкими заболеваниями дает основание для инициации и проведения исследований в области разработки патогенетической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFO

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия: Национальное руководство. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

2. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–84. EDN: LTJHVN doi: 10.17816/PED12273-83

3. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Круглова В.С. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — лейкодистрофии // Педиатр. 2023. Т. 14, № 6. С. 89–112. EDN: ARALAQ doi: 10.17816/PED626382

4. Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., и др. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIa типов у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 3. С. 71–78. EDN: YUBSJH doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78

5. Arora V., Setia N., Dalal A., et al. Sialidosis type II: Expansion of phenotypic spectrum and identification of a common mutation in seven patients // Mol Genet Metab Rep. 2020. Vol. 22. ID 100561. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100561

6. Bach G., Webb M.B., Bargal R., et al. The frequency of mucolipidosis type IV in the Ashkenazi Jewish population and the identification of 3 novel MCOLN1 mutations // Hum Mutat. 2005. Vol. 26, N 6. ID 591. doi: 10.1002/humu.9385

7. Bargal R., Avidan N., Ben-Asher E., et al. Identification of the gene causing mucolipidosis type IV // Nat Genet. 2000. Vol. 26, N 1. P. 118–123. doi: 10.1038/79095

8. Bargal R., Avidan N., Olender T., et al. Mucolipidosis type IV: novel MCOLN1 mutations in Jewish and non-Jewish patients and the frequency of the disease in the Ashkenazi Jewish population // Hum Mutat. 2001. Vol. 17, N 5. P. 397–402. doi: 10.1002/humu.1115

9. Bargal R., Bach G. Mucolipidosis type IV: abnormal transport of lipids to lysosomes // J Inherit Metab Dis. 1997. Vol. 20, N 5. P. 625–632. doi: 10.1023/a:1005362123443

10. Bargal R., Zeigler M., Abu-Libdeh B., et al. When Mucolipidosis III meets Mucolipidosis II: GNPTA gene mutations in 24 patients // Mol Genet Metab. 2006. Vol. 88, N 4. P. 359–363. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.03.003

11. Bassi M.T., Manzoni M., Monti E., et al. Cloning of the gene encoding a novel integral membrane protein, mucolipidin-and identification of the two major founder mutations causing mucolipidosis type IV // Am J Hum Genet. 2000. Vol. 67, N 5. P. 1110–1120. doi: 10.1086/321205

12. Bonten E., Spoel A., van der Fornerod M., et al. Characterization of human lysosomal neuraminidase defines the molecular basis of the metabolic storage disorder sialidosis // Genes Dev. 1996. Vol. 10. P. 3156–3169. doi: 10.1101/gad.10.24.3156

13. Bonten E.J., Yogalingam G., Hu H., et al. Chaperone-mediated gene therapy with recombinant AAV-PPCA in a new mouse model of type I sialidosis // Biochim Biophys Acta. 2013. Vol. 1832, N 10. P. 1784–1792. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.06.002

14. Caciotti A., Catarzi S., Tonin R., et al. Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations // Orphanet J Rare Dis. 2013. Vol. 8. ID 114. doi: 10.1186/1750-1172-8-114

15. Cadaoas J., Hu H., Boyle G., et al. Galactosialidosis: preclinical enzyme replacement therapy in a mouse model of the disease, a proof of concept // Mol Ther Methods Clin Dev. 2020. Vol. 20. P. 191–203. doi: 10.1016/j.omtm.2020.11.012

16. Kudo M., Brem M.S., Canfield W.M. Mucolipidosis II (I-cell disease) and mucolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha / beta-subunits precursor gene // Am J Hum Genet. 2006. Vol. 78, N 3. P. 451–463. doi: 10.1086/500849

17. Cathey S.S., Leroy J.G., Wood T., et al. Phenotype and genotype in mucolipidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands // J Med Genet. 2010. Vol. 47, N 1. P. 38–48. doi: 10.1136/jmg.2009.067736

18. Chen C.-S., Bach G., Pagano R.E. Abnormal transport along the lysosomal pathway in mucolipidosis, type IV disease // PNAS USA. 1998. Vol. 95, N 11. P. 6373–6378. doi: 10.1073/pnas.95.11.6373

19. d'Azzo A., Machado E., Annunziata I. Pathogenesis, emerging therapeutic targets and treatment in Sialidosis // Expert Opin Orphan Drugs. 2015. Vol. 3, N 5. P. 491–504. doi: 10.1517/21678707.2015.1025746

20. De Geer K., Mascianica K., Naess K., et al. Unraveling mucolipidosis type III gamma through whole genome sequencing in late-onset retinitis pigmentosa: a case report // BMC Ophthalmol. 2023. Vol. 23, N 1. ID 394. doi: 10.1186/s12886-023-03136-4

21. Edelmann L., Dong J., Desnick R.J., Kornreich R. Carrier screening for mucolipidosis type IV in the American Ashkenazi Jewish

population // Am J Hum Genet. 2002. Vol. 70, N 4. P. 1023–1027. doi: 10.1086/339519
22. Encarnação M., Lacerda L., Costa R., et al. Molecular analysis of the GNPTAB and GNPTG genes in 13 patients with mucolipidosis type II or type III — identification of eight novel mutations // Clin Genet. 2009. Vol. 76, N 1. P. 76–84. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01185.x
23. Bonten E.J., Arts W.F., Beck M., et al. Novel mutations in lysosomal neuraminidase identify functional domains and determine clinical severity in sialidosis // Hum Mol Genet. 2000. Vol. 9, N 18. P. 2715–2725, doi: 10.1093/hmg/9.18.2715
24. Fares H., Greenwald I. Genetic analysis of endocytosis in *Caenorhabditis elegans*: coelomocyte uptake defective mutants // Genetics. 2001. Vol. 159, N 1. P. 133–145. doi: 10.1093/genetics/159.1.133
25. Fedyna A., Drayna D., Kang C. Characterization of a mutation commonly associated with persistent stuttering: evidence for a founder mutation // J Hum Genet. 2011. Vol. 56, N 1. P. 80–82. doi: 10.1038/jhg.2010.125
26. Galjart N.J., Gillemans N., Harris A., et al. Expression of cDNA encoding the human "protective protein" associated with lysosomal beta-galactosidase and neuraminidase: homology to yeast proteases // Cell. 1988. Vol. 54, N 6. P. 755–764. doi: 10.1016/S0092-8674(88)90999-3
27. Geer J.S., Skinner S.A., Goldin E., Holden K.R. Mucolipidosis type IV: a subtle pediatric neurodegenerative disorder // Pediatr Neurol. 2010. Vol. 42, N 3. P. 223–226. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.10.002
28. Halal F., Chitayat D., Parikh H., et al. Ring chromosome 20 and possible assignment of the structural gene encoding human carboxypeptidase-L to the distal segment of the long arm of chromosome 20 // Am J Med Genet. 1992. Vol. 43, N 3. P. 576–579. doi: 10.1002/ajmg.1320430314
29. Harrison T.R. Chapter 316. Lysosomal storage diseases. В кн.: Internal diseases. In 10 books. B. 8. 1996. P. 250–273.
30. Higaki K., Li L., Bahrudin U., et al. Chemical chaperone therapy: chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in β-galactosidase deficiency // Hum Mutat. 2011. Vol. 32, N 7. P. 843–852. doi: 10.1002/humu.21516
31. Hossain M.A., Higaki K., Shinpo M., et al. Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on β-galactosidase activities in fibroblasts // Brain Dev. 2016. Vol. 38, N 2. P. 175–180. doi: 10.1016/j.braindev.2015.07.006
32. Hu H., Gomero E., Bonten E., et al. Preclinical dose-finding study with a liver-tropic, recombinant AAV-2/8 vector in the mouse model of galactosialidosis // Mol Ther. 2012. Vol. 20, N 2. P. 267–274. doi: 10.1038/mt.2011.227
33. Kang C., Riazuddin S., Mundorff J., et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering // N Engl J Med. 2010. Vol. 362, N 8. P. 677–685. doi: 10.1056/NEJMoa0902630
34. Khan A., Sergi C. Sialidosis: A review of morphology and molecular biology of a rare pediatric disorder // Diagnostics (Basel). 2018. Vol. 8, N 2. ID 29. doi: 10.3390/diagnostics8020029
35. Khan S.A., Tomatsu S.C. Mucolipidoses overview: Past, present, and future // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 18. ID 6812. doi: 10.3390/ijms21186812
36. Kleijer W.J., Geilen G.C., Janse H.C., et al. Cathepsin A deficiency in galactosialidosis: studies of patients and carriers in 16 families // Pediatr Res. 1996. Vol. 39, N 6. P. 1067–1071. doi: 10.1203/00006450-199606000-00022
37. Kudo M., Bao M., D'Souza A., et al. The alpha- and beta-subunits of the human UDP-N-acetylglucosamine: lysosomal enzyme N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase [corrected] are encoded by a single cDNA // J Biol Chem. 2005. Vol. 280, N 43. P. 36141–36149. doi: 10.1074/jbc.M509008200
38. Kudo M., Brem M.S., Canfield W.M. Mucolipidosis II (I-cell disease) and mucolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha / beta-subunits precursor gene // Am J Hum Genet. 2006. Vol. 78, N 3. P. 451–463. doi: 10.1086/500849
39. LaPlante J.M., Ye C.P., Quinn S.J., et al. Functional links between mucolipin-1 and Ca^{2+}-dependent membrane trafficking in mucolipidosis IV // Biochem Biophys Res Commun. 2004. Vol. 322, N 4. P. 1384–1391. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.045
40. Leimig T., Mann L., del Pilar Martin M., et al. Functional amelioration of murine galactosialidosis by genetically modified bone marrow hematopoietic progenitor cells // Blood. 2002. Vol. 99, N 9. P. 3169–3178. doi: 10.1182/blood.V99.9.3169
41. Lowden J.A., O'Brien J.S. Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency // Am J Hum Genet. 1979. Vol. 31, N 1. P. 1–18.
42. Lukong K.E., Landry K., Elsliger M.-A., et al. Mutations in sialidosis impair sialidase binding to the lysosomal multienzyme complex // J Biol Chem. 2001. Vol. 276, N 20. P. 17286–17290. doi: 10.1074/jbc.M100460200
43. Raychowdhury M.K., González-Perrett S., Montalbetti N., et al. Molecular pathophysiology of mucolipidosis type IV: pH dysregulation of the mucolipin-1 cation channel // Hum Mol Genet. 2004. Vol. 13, N 6. P. 617–627. doi: 10.1093/hmg/ddh067
44. Marschner K., Kollmann K., Schweizer M., et al. A key enzyme in the biogenesis of lysosomes is a protease that regulates cholesterol metabolism // Science. 2011. Vol. 333, N 6038. P. 87–90. doi: 10.1126/science.1205677
45. Misko A., Wood L., Kiselyov K., et al. Progress in elucidating pathophysiology of mucolipidosis IV // Neurosci Lett. 2021. Vol. 755. ID 135944. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135944
46. Morreau H., Galjart N.J., Willemsen R., et al. Human lysosomal protective protein. Glycosylation, intracellular transport, and association with beta-galactosidase in the endoplasmic reticulum // J Biol Chem. 1992. Vol. 267, N 25. P. 17949–17956. doi: 10.1016/S0021-9258(19)37135-2
47. Mosca R., van de Vlekkert D., Campos Y., et al. Conventional and unconventional therapeutic strategies for sialidosis type I // J Clin Med. 2020. Vol. 9, N 3. ID 695. doi: 10.3390/jcm9030695
48. Mueller O.T., Henry W.M., Haley L.L., et al. Sialidosis and galactosialidosis: chromosomal assignment of two genes associated with neuraminidase-deficiency disorders // PNAS USA. 1986. Vol. 83, N 6. P. 1817–1821. doi: 10.1073/pnas.83.6.1817
49. Nampoothiri S., Elcioglu N.H., Koca S.S., et al. Does the clinical phenotype of mucolipidosis-IIIγ differ from its αβ counterpart?: supporting facts in a cohort of 18 patients // Clin Dysmorphol. 2019. Vol. 28, N 1. P. 7–16. doi: 10.1097/MCD.0000000000000249
50. de Geest N., Bonten E., Mann L., et al. Systemic and neurologic abnormalities distinguish the lysosomal disorders sialidosis and galactosialidosis in mice // Hum Mol Genet. 2002. Vol. 11, N 12. P. 1455–1464. doi: 10.1093/hmg/11.12.1455

51. Naumchik B.M., Gupta A., Flanagan-Steet H., et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases // Cells. 2020. Vol. 9, N 6. ID 1411. doi: 10.3390/cells9061411
52. Neeraja K., Holla V.V., Prasad S., et al. Sialidosis type I without a cherry red spot — is there a genetic basis? // J Mov Disord. 2021. Vol. 14, N 1. P. 65–69. doi: 10.14802/jmd.20083
53. Oheda Y., Kotani M., Murata M., et al. Elimination of abnormal sialylglycoproteins in fibroblasts with sialidosis and galactosialidosis by normal gene transfer and enzyme replacement // Glycobiology. 2006. Vol. 16, N 4. P. 271–280. doi: 10.1093/glycob/cwj069
54. Oohira T., Nagata N., Akaboshi I., et al. The infantile form of sialidosis type II associated with congenital adrenal hyperplasia: possible linkage between HLA and the neuraminidase deficiency gene // Hum Genet. 1985. Vol. 70, N 4. P. 341–343. doi: 10.1007/BF00295374
55. Otomo T., Muramatsu T., Yorifuji T., et al. Mucolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation // J Hum Genet. 2009. Vol. 54, N 3. P. 145–151. doi: 10.1038/jhg.2009.3
56. Persichetti E., Chuzhanova N.A., Dardis A., et al. Identification and molecular characterization of six novel mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTG) gene in patients with mucolipidosis III gamma // Hum Mutat. 2009. Vol. 30, N 6. P. 978–984. doi: 10.1002/humu.20959
57. Pohl S., Encarnacão M., Castrichini M., et al. Loss of N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit due to intronic mutation in GNPTG causes mucolipidosis type III gamma: Implications for molecular and cellular diagnostics // Am J Med Genet A. 2010. Vol. 152A, N 1. P. 124–132. doi: 10.1002/ajmg.a.33170
58. Pshezhetsky A.V., Richard C., Michaud L., et al. Cloning, expression and chromosomal mapping of human lysosomal sialidase and characterization of mutations in sialidosis // Nat Genet. 1997. Vol. 15, N 3. P. 316–320. doi: 10.1038/ng0397-316
59. Raas-Rothschild A., Bargal R., DellaPergola S., et al. Mucolipidosis type IV: the origin of the disease in the Ashkenazi Jewish population // Eur J Hum Genet. 1999. Vol. 7, N 4. P. 496–498. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200277
60. Raas-Rothschild A., Cormier-Daire V., Bao M., et al. Molecular basis of variant pseudo-hurler polydystrophy (mucolipidosis IIIC) // J Clin Investig. 2000. Vol. 105, N 5. P. 673–681. doi: 10.1172/JCI5826
61. Rottier R.J., Bonten E., d'Azzo A. A point mutation in the *neu-1* locus causes the neuraminidase defect in the SM/J mouse // Hum Mol Genet. 1998. Vol. 7, N 2. P. 313–321. doi: 10.1093/hmg/7.2.313
62. Schrader K.A., Heravi-Moussavi A., Waters P.J., et al. Using next-generation sequencing for the diagnosis of rare disorders: a family with retinitis pigmentosa and skeletal abnormalities // J Pathol. 2011. Vol. 225, N 1. P. 12–18. doi: 10.1002/path.2941
63. Seyrantepe V., Hinek A., Peng J., et al. Enzymatic activity of lysosomal carboxypeptidase (cathepsin) A is required for proper elastic fiber formation and inactivation of endothelin-1 // Circulation. 2008. Vol. 117, N 15. P. 1973–1981. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.733212
64. Seyrantepe V., Poupetova H., Froissart R., et al. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis // Hum Mutat. 2003. Vol. 22, N 5. P. 343–352. doi: 10.1002/humu.10268
65. Slaugenhaupt S.A., Acierno J.S. Jr., Helbling L.A., et al. Mapping of the mucolipidosis type IV gene to chromosome 19p and definition of founder haplotypes // Am J Hum Genet. 1999. Vol. 65, N 3. P. 773–778. doi: 10.1086/302549
66. Sun M., Goldin E., Stahl S., et al. Mucolipidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel // Hum Mol Genet. 2000. Vol. 9, N 17. P. 2471–2478. doi: 10.1093/hmg/9.17.2471
67. Takahashi Y., Nakamura Y., Yamaguchi S., Orii T. Urinary oligosaccharide excretion and severity of galactosialidosis and sialidosis // Clin Chim Acta. 1991. Vol. 203, N 2–3. P. 199–210. doi: 10.1016/0009-8981(91)90292-k
68. Takano T., Shimmoto M., Fukuhara Y., et al. Galactosialidosis: clinical and molecular analysis of 19 Japanese patients // Brain Dysfunct. 1991. Vol. 4, N 5. P. 271–280.
69. Tiede S., Muschol N., Reutter G., et al. Missense mutations in N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase alpha/beta subunit gene in a patient with mucolipidosis III and a mild clinical phenotype // Am J Med Genet A. 2005. Vol. 137A, N 3. P. 235–240. doi: 10.1002/ajmg.a.30868
70. Venkatachalam K., Long A.A., Elsaesser R., et al. Motor deficit in a Drosophila model of mucolipidosis type IV due to defective clearance of apoptotic cells // Cell. 2008. Vol. 135, N 5. P. 838–851. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.041
71. Venugopal B., Browning M.F., Curcio-Morelli C., et al. Neurologic, gastric, and opthalmologic pathologies in a murine model of mucolipidosis type IV // Am J Hum Genet. 2007. Vol. 81, N 5. P. 1070–1083. doi: 10.1086/521954
72. Vergarajauregui S., Connelly P.S., Daniels M.P., Puertollano R. Autophagic dysfunction in mucolipidosis type IV patients // Hum Mol Genet. 2008. Vol. 17, N 17. P. 2723–2737. doi: 10.1093/hmg/ddn174
73. Verheijen F.W., Palmeri S., Hoogeveen A.T., Galjaard H. Human placental neuraminidase. Activation, stabilization and association with beta-galactosidase and its protective protein // Eur J Biochem. 1985. Vol. 149, N 2. P. 315–321. doi: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb08928.x
74. Verheijen F.W., Palmeri S., Galjaard H. Purification and partial characterization of lysosomal neuraminidase from human placenta // Eur J Biochem. 1987. Vol. 162, N 1. P. 63–67. doi: 10.1111/j.1432-1033.1987.tb10542.x
75. Wiegant J., Galjart N.J., Raap A.K., d'Azzo A. The gene encoding human protective protein (PPGB) is on chromosome 20 // Genomics. 1991. Vol. 10, N 2. P. 345–349. doi: 10.1016/0888-7543(91)90318-9
76. Yogalingam G., Weber B., Meehan J., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIB: characterisation and expression of wild-type and mutant recombinant alpha-N-acetylglucosaminidase and relationship with sanfilippo phenotype in an attenuated patient // Biochim Biophys Acta. 2000. Vol. 1502, N 3. P. 415–425. doi: 10.1016/s0925-4439(00)00066-1
77. Zhou X.-Y., Morreau H., Rottier R., et al. Mouse model for the lysosomal disorder galactosialidosis and correction of the phenotype with overexpressing erythroid precursor cells // Genes Dev. 1995. Vol. 9, N 21. P. 2623–2634. doi: 10.1101/gad.9.21.2623
78. Zhou X.-Y., van der Spoel A., Rottier R., et al. Molecular and biochemical analysis of protective protein/cathepsin A mutations: correlation with clinical severity in galactosialidosis // Hum Mol Genet. 1996. Vol. 5, N 12. P. 1977–1987. doi: 10.1093/hmg/5.12.1977

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alexeeva EI, et al. *Pediatrics: national guidelines. Vol. 1*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
2. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):73–84. EDN: LTJHVN doi: 10.17816/PED12273-83
3. Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO, Kruglova VS. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — leukodystrophy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(6):89–112. EDN: ARALAQ doi: 10.17816/PED626382
4. Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, Bukina TM, et al. Clinical and genetic characteristics of mucolipidosis II and IIIa types in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(3):71–78. EDN: YUBSJH doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78
5. Arora V, Setia N, Dalal A, et al. Sialidosis type II: Expansion of phenotypic spectrum and identification of a common mutation in seven patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;22:100561. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100561
6. Bach G, Webb MB, Bargal R, et al. The frequency of mucolipidosis type IV in the Ashkenazi Jewish population and the identification of 3 novel MCOLN1 mutations. *Hum Mutat*. 2005;26(6):591. doi: 10.1002/humu.9385
7. Bargal R, Avidan N, Ben-Asher E, et al. Identification of the gene causing mucolipidosis type IV. *Nat Genet*. 2000;26(1):118–123. doi: 10.1038/79095
8. Bargal R, Avidan N, Olender T, et al. Mucolipidosis type IV: novel MCOLN1 mutations in Jewish and non-Jewish patients and the frequency of the disease in the Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat*. 2001;17(5):397–402. doi: 10.1002/humu.1115
9. Bargal R, Bach G. Mucolipidosis type IV: abnormal transport of lipids to lysosomes. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(5):625–632. doi: 10.1023/a:1005362123443
10. Bargal R, Zeigler M, Abu-Libdeh B, et al. When Mucolipidosis III meets Mucolipidosis II: GNPTA gene mutations in 24 patients. *Mol Genet Metab*. 2006;88(4):359–363. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.03.003
11. Bassi MT, Manzoni M, Monti E, et al. Cloning of the gene encoding a novel integral membrane protein, mucolipidin-and identification of the two major founder mutations causing mucolipidosis type IV. *Am J Hum Genet*. 2000;67(5):1110–1120. doi: 10.1086/321205
12. Bonten E, Spoel A, van der Fornerod M, et al. Characterization of human lysosomal neuraminidase defines the molecular basis of the metabolic storage disorder sialidosis. *Genes Dev*. 1996;10:3156–3169. doi: 10.1101/gad.10.24.3156
13. Bonten EJ, Yogalingam G, Hu H, et al. Chaperone-mediated gene therapy with recombinant AAV-PPCA in a new mouse model of type I sialidosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(10):1784–1792. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.06.002
14. Caciotti A, Catarzi S, Tonin R, et al. Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:114. doi: 10.1186/1750-1172-8-114
15. Cadaoas J, Hu H, Boyle G, et al. Galactosialidosis: preclinical enzyme replacement therapy in a mouse model of the disease, a proof of concept. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;20:191–203. doi: 10.1016/j.omtm.2020.11.012
16. Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucolipidosis II (I-cell disease) and mucolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta-subunits precursor gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(3):451–463. doi: 10.1086/500849
17. Cathey SS, Leroy JG, Wood T, et al. Phenotype and genotype in mucolipidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands. *J Med Genet*. 2010;47(1):38–48. doi: 10.1136/jmg.2009.067736
18. Chen C-S, Bach G, Pagano RE. Abnormal transport along the lysosomal pathway in mucolipidosis, type IV disease. *PNAS USA*. 1998;95(11):6373–6378. doi: 10.1073/pnas.95.11.6373
19. d'Azzo A, Machado E, Annunziata I. Pathogenesis, emerging therapeutic targets and treatment in Sialidosis. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3(5):491–504. doi: 10.1517/21678707.2015.1025746
20. De Geer K, Mascianica K, Naess K, et al. Unraveling mucolipidosis type III gamma through whole genome sequencing in late-onset retinitis pigmentosa: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):394. doi: 10.1186/s12886-023-03136-4
21. Edelmann L, Dong J, Desnick RJ, Kornreich R. Carrier screening for mucolipidosis type IV in the American Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 2002;70(4):1023–1027. doi: 10.1086/339519
22. Encarnação M, Lacerda L, Costa R, et al. Molecular analysis of the GNPTAB and GNPTG genes in 13 patients with mucolipidosis type II or type III — identification of eight novel mutations. *Clin Genet*. 2009;76(1):76–84. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01185.x
23. Bonten EJ, Arts WF, Beck M, et al. Novel mutations in lysosomal neuraminidase identify functional domains and determine clinical severity in sialidosis. *Hum Mol Genet*. 2000;9(18):2715–2725, doi: 10.1093/hmg/9.18.2715
24. Fares H, Greenwald I. Genetic analysis of endocytosis in *Caenorhabditis elegans*: coelomocyte uptake defective mutants. *Genetics*. 2001;159(1):133–145. doi: 10.1093/genetics/159.1.133
25. Fedyna A, Drayna D, Kang C. Characterization of a mutation commonly associated with persistent stuttering: evidence for a founder mutation. *J Hum Genet*. 2011;56(1):80–82. doi: 10.1038/jhg.2010.125
26. Galjart NJ, Gillemans N, Harris A, et al. Expression of cDNA encoding the human "protective protein" associated with lysosomal beta-galactosidase and neuraminidase: homology to yeast proteases. *Cell*. 1988;54(6):755–764. doi: 10.1016/S0092-8674(88)90999-3
27. Geer JS, Skinner SA, Goldin E, Holden KR. Mucolipidosis type IV: a subtle pediatric neurodegenerative disorder. *Pediatr Neurol*. 2010;42(3):223–226. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.10.002
28. Halal F, Chitayat D, Parikh H, et al. Ring chromosome 20 and possible assignment of the structural gene encoding human carboxypeptidase-L to the distal segment of the long arm of chromosome 20. *Am J Med Genet*. 1992;43(3):576–579. doi: 10.1002/ajmg.1320430314
29. Harrison TR. Chapter 316. Lysosomal storage diseases. In: *Internal diseases. In 10 books. B. 8*. 1996. P. 250–273.
30. Higaki K, Li L, Bahrudin U, et al. Chemical chaperone therapy: chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in β-galactosidase deficiency. *Hum Mutat*. 2011;32(7):843–852. doi: 10.1002/humu.21516
31. Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, et al. Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on β-galactosidase activities in fibroblasts. *Brain Dev*. 2016;38(2):175–180. doi: 10.1016/j.braindev.2015.07.006
32. Hu H, Gomero E, Bonten E, et al. Preclinical dose-finding study with a liver-tropic, recombinant AAV-2/8 vector in the mouse model of galactosialidosis. *Mol Ther*. 2012;20(2):267–274. doi: 10.1038/mt.2011.227
33. Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *N Engl J Med*. 2010;362(8):677–685. doi: 10.1056/NEJMoa0902630

34. Khan A, Sergi C. Sialidosis: A review of morphology and molecular biology of a rare pediatric disorder. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8(2):29. doi: 10.3390/diagnostics8020029
35. Khan SA, Tomatsu SC. Mucolipidoses overview: Past, present, and future. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6812. doi: 10.3390/ijms21186812
36. Kleijer WJ, Geilen GC, Janse HC, et al. Cathepsin A deficiency in galactosialidosis: studies of patients and carriers in 16 families. *Pediatr Res*. 1996;39(6):1067–1071. doi: 10.1203/00006450-199606000-00022
37. Kudo M, Bao M, D'Souza A, et al. The alpha- and beta-subunits of the human UDP-N-acetylglucosamine: lysosomal enzyme N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase [corrected] are encoded by a single cDNA. *J Biol Chem*. 2005;280(43):36141–36149. doi: 10.1074/jbc.M509008200
38. Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucolipidosis II (I-cell disease) and mucolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha / beta-subunits precursor gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(3):451–463. doi: 10.1086/500849
39. LaPlante JM, Ye CP, Quinn SJ, et al. Functional links between mucolipin-1 and $Ca2^{+}$-dependent membrane trafficking in mucolipidosis IV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(4):1384–1391. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.045
40. Leimig T, Mann L, del Pilar Martin M, et al. Functional amelioration of murine galactosialidosis by genetically modified bone marrow hematopoietic progenitor cells. *Blood*. 2002;99(9):3169–3178. doi: 10.1182/blood.V99.9.3169
41. Lowden JA, O'Brien JS. Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1979;31(1):1–18.
42. Lukong KE, Landry K, Elsliger M-A, et al. Mutations in sialidosis impair sialidase binding to the lysosomal multienzyme complex. *J Biol Chem*. 2001;276(20):17286–17290. doi: 10.1074/jbc.M100460200
43. Raychowdhury MK, González-Perrett S, Montalbetti N, et al. Molecular pathophysiology of mucolipidosis type IV: pH dysregulation of the mucolipin-1 cation channel. *Hum Mol Genet*. 2004;13(6):617–627. doi: 10.1093/hmg/ddh067
44. Marschner K, Kollmann K, Schweizer M, et al. A key enzyme in the biogenesis of lysosomes is a protease that regulates cholesterol metabolism. *Science*. 2011;333(6038):87–90. doi: 10.1126/science.1205677
45. Misko A, Wood L, Kiselyov K, et al. Progress in elucidating pathophysiology of mucolipidosis IV. *Neurosci Lett*. 2021;755:135944. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135944
46. Morreau H, Galjart NJ, Willemsen R, et al. Human lysosomal protective protein. Glycosylation, intracellular transport, and association with beta-galactosidase in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 1992;267(25):17949–17956. doi: 10.1016/S0021-9258(19)37135-2
47. Mosca R, van de Vlekkert D, Campos Y, et al. Conventional and unconventional therapeutic strategies for sialidosis type I. *J Clin Med*. 2020;9(3):695. doi: 10.3390/jcm9030695
48. Mueller OT, Henry WM, Haley LL, et al. Sialidosis and galactosialidosis: chromosomal assignment of two genes associated with neuraminidase-deficiency disorders. *PNAS USA*. 1986;83(6):1817–1821. doi: 10.1073/pnas.83.6.1817
49. Nampoothiri S, Elcioglu NH, Koca SS, et al. Does the clinical phenotype of mucolipidosis-IIIγ differ from its αβ counterpart?: supporting facts in a cohort of 18 patients. *Clin Dysmorphol*. 2019;28(1):7–16. doi: 10.1097/MCD.0000000000000249
50. de Geest N, Bonten E, Mann L, et al. Systemic and neurologic abnormalities distinguish the lysosomal disorders sialidosis and galactosialidosis in mice. *Hum Mol Genet*. 2002;11(12):1455–1464. doi: 10.1093/hmg/11.12.1455
51. Naumchik BM, Gupta A, Flanagan-Steet H, et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases. *Cells*. 2020;9(6):1411. doi: 10.3390/cells9061411
52. Neeraja K, Holla VV, Prasad S, et al. Sialidosis type I without a cherry red spot — is there a genetic basis? *J Mov Disord*. 2021;14(1):65–69. doi: 10.14802/jmd.20083
53. Oheda Y, Kotani M, Murata M, et al. Elimination of abnormal sialylglycoproteins in fibroblasts with sialidosis and galactosialidosis by normal gene transfer and enzyme replacement. *Glycobiology*. 2006;16(4):271–280. doi: 10.1093/glycob/cwj069
54. Oohira T, Nagata N, Akaboshi I, et al. The infantile form of sialidosis type II associated with congenital adrenal hyperplasia: possible linkage between HLA and the neuraminidase deficiency gene. *Hum Genet*. 1985;70(4):341–343. doi: 10.1007/BF00295374
55. Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, et al. Mucolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet*. 2009;54(3):145–151. doi: 10.1038/jhg.2009.3
56. Persichetti E, Chuzhanova NA, Dardis A, et al. Identification and molecular characterization of six novel mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTG) gene in patients with mucolipidosis III gamma. *Hum Mutat*. 2009;30(6):978–984. doi: 10.1002/humu.20959
57. Pohl S, Encarnacão M, Castrichini M, et al. Loss of N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit due to intronic mutation in GNPTG causes mucolipidosis type III gamma: Implications for molecular and cellular diagnostics. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(1):124–132. doi: 10.1002/ajmg.a.33170
58. Pshezhetsky AV, Richard C, Michaud L, et al. Cloning, expression and chromosomal mapping of human lysosomal sialidase and characterization of mutations in sialidosis. *Nat Genet*. 1997;15(3):316–320. doi: 10.1038/ng0397-316
59. Raas-Rothschild A, Bargal R, DellaPergola S, et al. Mucolipidosis type IV: the origin of the disease in the Ashkenazi Jewish population. *Eur J Hum Genet*. 1999;7(4):496–498. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200277
60. Raas-Rothschild A, Cormier-Daire V, Bao M, et al. Molecular basis of variant pseudo-hurler polydystrophy (mucolipidosis IIIC). *J Clin Investig*. 2000;105(5):673–681. doi: 10.1172/JCI5826
61. Rottier RJ, Bonten E, d'Azzo A. A point mutation in the *neu-1* locus causes the neuraminidase defect in the SM/J mouse. *Hum Mol Genet*. 1998;7(2):313–321. doi: 10.1093/hmg/7.2.313
62. Schrader KA, Heravi-Moussavi A, Waters PJ, et al. Using next-generation sequencing for the diagnosis of rare disorders: a family with retinitis pigmentosa and skeletal abnormalities. *J Pathol*. 2011;225(1):12–18. doi: 10.1002/path.2941
63. Seyrantepe V, Hinek A, Peng J, et al. Enzymatic activity of lysosomal carboxypeptidase (cathepsin) A is required for proper elastic fiber formation and inactivation of endothelin-1. *Circulation*. 2008;117(15):1973–1981. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.733212
64. Seyrantepe V, Poupetova H, Froissart R, et al. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. *Hum Mutat*. 2003;22(5):343–352. doi: 10.1002/humu.10268
65. Slaugenhaupt SA, Acierno JS Jr, Helbling LA, et al. Mapping of the mucolipidosis type IV gene to chromosome 19p and definition of founder haplotypes. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):773–778. doi: 10.1086/302549

66. Sun M, Goldin E, Stahl S, et al. Mucolipidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel. *Hum Mol Genet*. 2000;9(17):2471–2478. doi: 10.1093/hmg/9.17.2471
67. Takahashi Y, Nakamura Y, Yamaguchi S, Orii T. Urinary oligosaccharide excretion and severity of galactosialidosis and sialidosis. *Clin Chim Acta*. 1991;203(2–3):199–210. doi: 10.1016/0009-8981(91)90292-k
68. Takano T, Shimmoto M, Fukuhara Y, et al. Galactosialidosis: clinical and molecular analysis of 19 Japanese patients. *Brain Dysfunct*. 1991;4(5):271–280.
69. Tiede S, Muschol N, Reutter G, et al. Missense mutations in N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase alpha/beta subunit gene in a patient with mucolipidosis III and a mild clinical phenotype. *Am J Med Genet A*. 2005;137A(3):235–240. doi: 10.1002/ajmg.a.30868
70. Venkatachalam K, Long AA, Elsaesser R, et al. Motor deficit in a Drosophila model of mucolipidosis type IV due to defective clearance of apoptotic cells. *Cell*. 2008;135(5):838–851. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.041
71. Venugopal B, Browning MF, Curcio-Morelli C, et al. Neurologic, gastric, and opthalmologic pathologies in a murine model of mucolipidosis type IV. *Am J Hum Genet*. 2007;81(5):1070–1083. doi: 10.1086/521954
72. Vergarajauregui S, Connelly PS, Daniels MP, Puertollano R. Autophagic dysfunction in mucolipidosis type IV patients. *Hum Mol Genet*. 2008;17(17):2723–2737. doi: 10.1093/hmg/ddn174
73. Verheijen FW, Palmeri S, Hoogeveen AT, Galjaard H. Human placental neuraminidase. Activation, stabilization and association with beta-galactosidase and its protective protein. *Eur J Biochem*. 1985;149(2):315–321. doi: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb08928.x
74. Verheijen FW, Palmeri S, Galjaard H. Purification and partial characterization of lysosomal neuraminidase from human placenta. *Eur J Biochem*. 1987;162(1):63–67. doi: 10.1111/j.1432-1033.1987.tb10542.x
75. Wiegant J, Galjart NJ, Raap AK, d'Azzo A. The gene encoding human protective protein (PPGB) is on chromosome 20. *Genomics*. 1991;10(2):345–349. doi: 10.1016/0888-7543(91)90318-9
76. Yogalingam G, Weber B, Meehan J, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIB: characterisation and expression of wild-type and mutant recombinant alpha-N-acetylglucosaminidase and relationship with sanfilippo phenotype in an attenuated patient. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1502(3):415–425. doi: 10.1016/s0925-4439(00)00066-1
77. Zhou X-Y, Morreau H, Rottier R, et al. Mouse model for the lysosomal disorder galactosialidosis and correction of the phenotype with overexpressing erythroid precursor cells. *Genes Dev*. 1995;9(21):2623–2634. doi: 10.1101/gad.9.21.2623
78. Zhou X-Y, van der Spoel A, Rottier R, et al. Molecular and biochemical analysis of protective protein/cathepsin A mutations: correlation with clinical severity in galactosialidosis. *Hum Mol Genet*. 1996;5(12):1977–1987. doi: 10.1093/hmg/5.12.1977

ОБ АВТОРАХ

***Виктория Николаевна Горбунова,** д-р биол. наук, профессор, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: vngor@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская, канд. мед. наук, врач-педиатр, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Анастасия Олеговна Вечкасова, врач-терапевт, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Viktoria N. Gorbunova,** PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Department of General and molecular medical genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; e-mail: vngor@mail.ru

Natalia V. Buchinskaia, MD, PhD pediatrician, Assistant at the Department of Hospital Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Anastasia O. Vechkasova, General Practitioner, Geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15599-109

Фенотип кистозной болезни почек у детей с орфанными заболеваниями и наследственными синдромами вследствие генной или хромосомной патологии (описание 9 клинических случаев)

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

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

АННОТАЦИЯ

Применение ДНК-диагностики позволяет уточнить клинический диагноз наследственной болезни почек, определить стратегию персонализированного лечения, прогнозировать состояние здоровья пациента. Для кистозной болезни почек при орфанных заболеваниях у детей существует высокий риск прогрессирования хронической болезни почек до терминальной стадии почечной недостаточности.

Клинические случаи. У 9 пациентов в возрасте от 4 мес. до 17 лет (6 девочек и 3 мальчика) с кистозными болезнями почек при орфанных заболеваниях и наследственных синдромах оценены особенности клинического фенотипа, прогрессирования хронической болезни почек. Детям в возрасте более 2 лет проведена стратификация стадий хронической болезни почек в соответствии с классификацией NKF–K/DOQI, 2002 г., по критерию скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по клиренсу креатинина в формуле Шварца и уровню микроальбуминурии/протеинурии.Представлено описание особенностей фенотипа кистоза почек у 9 детей с орфанными заболеваниями и наследственными синдромами: Senior-Løken 6-го типа (1), Меккеля–Грубера 4-го типа (1), CHARGE (1), папиллоренальный (1), при делеции длинного плеча хромосомы 2 (2), синдроме микроделеции 17q12 / микроделеционном синдроме 17q12 (2), при делеции короткого плеча хромосомы 12 (1). У 6 детей диагностирован кистоз обеих почек, у 2 — односторонняя мультикистозная дисплазия почки, у 1 — нефункционирующая мультикистозная и кистозная контралатеральная почка. У 2 детей в возрасте менее 2 лет с мультикистозной дисплазией почки при микроделеционном синдроме 17q12 и CHARGE почечная функция снижена. Из 6 пациентов в возрасте более 2 лет установлена хроническая болезнь почек: стадия I с сохранной функцией почек — у 1, со сниженной функцией — стадия III у 2, стадия IV у 1 и стадия V у 2. Двум подросткам 17 лет с исходом в терминальную почечную недостаточность в возрасте 12 лет проведена трансплантация почки. Летальный исход констатирован у пробанда с нефронофтизом при синдроме Меккеля–Грубера 4-го типа вследствие мутаций в гене *CEP290*. Представлены орфанные синдромы Меккеля–Грубера 4-го типа, Senior–Løken 6-го типа, CHARGE, папиллоренальный вследствие мутаций генов и при делеции длинного плеча хромосомы 2, микроделеционном синдроме 17q12, при делеции короткого плеча хромосомы 12, в структуре которых охарактеризованы особенности фенотипа и генотипа кистозных болезней почек у детей.

Ключевые слова: кистозы почек; орфанный наследственный синдром; мутация гена; делеция хромосомы; дети.

Как цитировать

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Фенотип кистозной болезни почек у детей с орфанными заболеваниями и наследственными синдромами вследствие генной или хромосомной патологии (описание 9 клинических случаев) // Педиатр. 2024. Т. 15, № 5. С. 99–109. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15599-109

Рукопись получена: 21.08.2024 **Рукопись одобрена:** 23.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15599-109

Phenotype of cystic kidney disease in children with orphan diseases and hereditary syndromes due to genetic or chromosomal pathology (description of 9 clinical cases)

Elvira F. Andreeva, Nadezhda D. Savenkova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The use of DNA diagnostics makes it possible to clarify the clinical diagnosis of hereditary kidney disease, determine a personalized treatment strategy, and predict the patient's health status. Kidney cysts with orphan syndromes and chromosomal mutations are characterized by a high risk of progression of chronic kidney disease to end–stage renal failure in childhood. In 9 patients aged 4 months — 17 years (6 girls and 3 boys) with cystic kidney disease in orphan diseases and hereditary syndromes, assessed the features of the phenotype, the progression of chronic kidney disease. Children over the age of 2 years were stratified with chronic kidney disease stages by NKF–K/DOQI (2002) according to the criterion of glomerular filtration rate calculated by creatinine clearance in the Shwartz formula and the level of microalbuminuria / proteinuria. The description of the phenotype features of kidney cysts in 9 children with orphan diseases and hereditary syndromes is presented: Senior-Løken6 (1), Meckel–Gruber4 (1), CHARGE (1), papillorenal (1), with deletion of the long arm of chromosome 2 (2), microdeletion syndrome 17q12 (2), with deletion of the short arm of chromosome 12 (1). 6 children were diagnosed with cystosis of both kidneys, 2 with unilateral multicystic dysplastic kidney, 1 with non-functioning multicystic and cystic contralateral kidneys. In 2 children aged less than 2 years with a multicystic dysplastic kidney in microdeletion syndrome 17q12 and CHARGE syndromes, renal function is reduced. Of the 6 patients over the age of 2 years, chronic kidney disease was established: stage with preserved renal function in 1, with reduced function in stage 3 in 2, stage 4 in 1 and stage 5 in 2. Two 17-year-old adolescents with an outcome of terminal chronic kidney disease at the age of 12 underwent kidney transplantation. A fatal outcome was found in a proband with nephronophthysis in Meckel–Gruber4 syndrome due mutations of the *CEP290* gene. The features of the clinical phenotype and genotype of cystic kidney diseases associated with orphan syndromes Meckel–Gruber4, Senior-Løken6, CHARGE, papillorenal due to gene mutations and deletion of the long arm of chromosome 2, microdeletion syndrome 17q12 and deletion of the short arm of chromosome 12 in children are described.

Keywords: kidney cysts; orphan hereditary syndrome; gene mutation; chromosome deletion; children.

To cite this article

Andreeva EF, Savenkova ND. Phenotype of cystic kidney disease in children with orphan diseases and hereditary syndromes due to genetic or chromosomal pathology (description of 9 clinical cases). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):99–109. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15599-109

Received: 21.08.2024 **Accepted:** 23.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

В результате молекулярно-генетических исследований становится очевидной гетерогенность наследственных заболеваний почек, дефекты различных генов обусловливают очень схожие или неотличимые друг от друга фенотипы [9]. Известны патогенные мутации в генах, ответственных за развитие орфанных синдромов с кистозной болезнью (кистозом) почек. Для делеций хромосом характерна потеря генов, участвующих в эмбриогенезе нескольких систем организма, что приводит к гетерогенности фенотипа наследственных синдромов и орфанных заболеваний. Характеристика генотипа при кистозных болезнях почек в структуре орфанных синдромов редко были предметом специального обсуждения [8, 9]. Кистозные болезни почек характеризуют разнообразие и тяжесть клинического фенотипа с пороками развития нескольких органов и систем, при ренальном маловодии — развитие фенотипа Поттера с острым повреждением почек (ОПП), что требует в диагностике, тактике ведения и лечения пациента персонализированного и мультисистемного подхода [3–6, 8, 9].

У кистозов почек при наследственных синдромах и хромосомных мутациях высок риск прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) до терминальной стадии почечной недостаточности в детском возрасте.

Хроническая болезнь почек у детей и взрослых — 6-я причина смерти в мире. Всемирный день почки (World Kidney Day) организуют ежегодно с 2006 г. по инициативе Международного общества нефрологов, Международной Федерации почечных фондов с целью информирования мировой общественности и политиков о важности почек для общего состояния здоровья, повышения осведомленности о значимости и последствиях врожденных, наследственных и приобретенных болезней почек, ХБП у детей и взрослых, принятия стратегии, направленной на снижение частоты, тяжести и влияния заболеваний почек на здоровье и жизнь [7].

Раннюю доклиническую диагностику проводят методами визуализации: ультразвуковым исследованием (УЗИ), магнитно-резонансной томографией (МРТ). В результате молекулярно-генетических исследований установлены генные и хромосомные мутации, обусловливающие особенности патогенеза, фенотипа и генотипа орфанных болезней с кистозами почек (например, ювенильного нефронофтиза), которые представлены в онлайн-каталоге человеческих генов и генетических расстройств (OMIM) [10], портале о редких заболеваниях и орфанных лекарствах (ORPHA)*, публикациях [8, 9, 12, 17].

У 9 пациентов (6 девочек и 3 мальчика) в возрасте 4 мес. — 17 лет с кистозными болезнями почек при наследственных синдромах и заболеваниях, обусловленных генными и хромосомными мутациями, изучены особенности клинического фенотипа и прогрессирования ХБП.

Стратификация стадий ХБП детям в возрасте более 2 лет проводилась в соответствии с классификацией National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF–K/DOQI, 2002) по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по клиренсу креатинина в формуле Шварца, уровню микроальбуминурии и/или протеинурии [16].

Молекулярно-генетические, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования осуществлены в лабораториях, имеющих действующую лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение ДНК-тестов и медицинское оборудование, зарегистрированное в России: лаборатория молекулярной патологии медико-генетического центра ООО «Геномед», лаборатория ООО «Генотек», лаборатория акционерного общества «Ферст Генетикс», лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, лаборатория Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)».

Критерий включения пациентов в исследование: наличие в паренхиме одной или обеих почек множественных округлых образований — кист, не имеющих кровотока и связи с чашечно-лоханочной системой (выявлены по результатам УЗИ). Наличие в паренхиме почек более 3 кист трактовали как множественные.

Устанавливали кистозную болезнь почек при наличии кистозных почек, одностороннюю мультикистозную дисплазию при нефункционирующей (по результатам реносцинтиграфии и/или внутривенной урографии), не имеющей паренхимы почке с конгломератом множественных, плотно прилегающих друг к другу, тонкостенных кист разного размера, не имеющих кровотока и не сообщающихся между собой при УЗИ с оценкой кровотока [2].

Критерии установления клинического диагноза «нефронофтиз» у детей: анемия, задержка роста; вторичные тубулоинтерстициальные повреждения (полиурия, полидипсия, гипостенурия); при УЗИ — гиперэхогенность паренхимы почек с утратой корково-мозговой дифференцировки, мелкие преимущественно медуллярные почечные кисты и уменьшение (при ювенильной форме) или увеличение (при инфантильной форме) объема почек; прогрессирование ХБП в терминальную почечную недостаточность.

Консультации офтальмолога, отоларинголога, невролога, кардиолога проведены детям по показаниям.

У 9 детей в возрасте от 4 мес. до 17 лет с кистозными болезнями почек диагностированы редкие наследственные заболевания: синдромы Senior-Løken 6-го типа (1), Меккеля -Грубера

* The portal for rare diseases and orphan drugs. Juvenile-nephronophthisis [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.orpha.net/en/disease/classification/list/name/Juvenile-nephronophthisis?orphaCode=93592 (дата обращения: 29.05.2024).

4-го типа (1), CHARGE (1), папиллоренальный (1), делеция длинного плеча хромосомы 2 (2), синдром микроделеции 17q12 / микроделеционный синдром 17q12 (2), делеция короткого плеча хромосомы 12 (1).

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА У ДЕТЕЙ С КИСТОЗОМ ПОЧЕК ПРИ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ СИНДРОМАХ

Пробанд (девочка, 7 мес.). Мультикистозная дисплазия левой почки. Единственная функционирующая кистозная правая почка при микроделеционном синдроме 17q12

У девочки 7 мес. из семьи с отягощенным семейным анамнезом по кистозной болезни почек с аутосомно-доминантным наследованием (по материнской линии) пренатально при УЗИ почек диагностирована гиперэхогенность паренхимы справа и множественные кисты слева. После рождения подтверждена нефункционирующая мультикистозная дисплазия левой почки и увеличенная кистозная правая почка с преимущественно субкапсулярными кистами 2–5 мм до 12 × 8 мм.

Клинический фенотип в неонатальном периоде характеризовался анемией, кистозным образованием правого яичника, тромбозом нижней полой вены, осложненной ОПП III стадии без полного восстановления почечной функции на фоне перитонеального диализа. По результатам молекулярно-генетического исследования подтверждена делеция сегмента длинного плеча хромосомы 17 размером 1258684 пар нуклеотидов с приблизительными границами 36486450–37745134 и захватом гена *HNF1b*.

У пробанда к 7 мес. по УЗИ отмечена инволюция мультикистозной почки (объем 6 см^3) и увеличение объема (37 см^3) правой кистозной почки, прогрессирование ХБП (СКФ 20 мл/мин×1,73 м^2).

Пробанд (мальчик, 1 год). Мультикистозная дисплазия правой почки. Единственная функционирующая левая почка при синдроме CHARGE

Мультикистозная правая почка, многоводие и абсолютно короткая пуповина впервые обнаружены у плода при УЗИ на сроке гестации 23 нед. Пробанд — мальчик, родился доношенным, но через 10 ч отмечено нарастание дыхательной недостаточности, 7 сут проводили искусственную вентиляцию легких, затем респираторную кислородную поддержку. Из-за сложностей с дыханием и кормлением были осуществлены трахеостомия и пункционная гастростомия. Характерный фенотип включал основные критерии: «C» двусторонняя колобома хориоидеи, колобома диска зрительного нерва слева, установочный нистагм и гиперметропия правого глаза; «H» врожденный порок сердца — дефект межпредсердной перегородки; «A» двустороннее сужение передних носовых ходов, дистопия ячеек решетчатой кости; «R» отставание в физическом, психомоторном, речевом развитии, парез лицевого нерва справа, псевдобульбарный синдром, резидуальное поражение центральной нервной системы, асимметрия лица, нарушение глотания, снижение слуха; «G» микропенис, крипторхизм (паховая дистопия правого яичка); «E» двусторонняя нейросенсорная тугоухость III–IV степени, и дополнительные: локальный стеноз среднего долевого бронха справа, ателектаз нижней доли правого легкого, ларингомаляция 3-го типа, нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки.

Пробанду в 5 мес. диагностирован синдром CHARGE. При молекулярно-генетическом исследовании идентифицирована мутация в гене *CHD7* (c.469C>T p.Arg157*), картированного на хромосоме 8q12.2.

У ребенка в возрасте 1 года по результатам УЗИ функционирующая контралатеральная (левая) почка компенсаторно гипертрофирована, СКФ снижена (58 мл/мин×1,73 м^2).

Пробанд (девочка, 17 лет). Мультикистозная дисплазия правой почки и стеноз левой почечной артерии при папиллоренальном синдроме

Пренатально при УЗИ на 32-й неделе у пробанда отмечены множественные кисты правой почки. После рождения у девочки диагностированы двусторонняя колобома дисков зрительных нервов, хориоретинит, в возрасте 5 лет выявлены лейкоцитурия, протеинурия, гематурия, нефункционирующая мультикистозная дисплазия правой почки, снижение СКФ (63 мл/мин×1,73 м^2).

Пациентке в 8 лет проведена правосторонняя нефрэктомия. Морфологические исследования подтвердили инволюцию почки (размеры 5 × 2,5 × 1,5 см) с мультикистозной дисплазией, аномальное строение мочеточника и артерии. У девочки идентифицирована мутация сайта сплайсинга в гетерозиготном состоянии: нуклеотидная замена IVS6–2G>C в 6-м интроне гена *PAX2*, картированного на 10q24.31, с аутосомно-доминантным наследованием. Аналогичная мутация подтверждена у отца и сибса.

Особенность случая — аутосомно-доминантный тип наследования по линии отца пробанда (у бабушки колобома зрительного нерва, снижение слуха, ХПБС V стадии с летальным исходом в 38 лет, у отца артериальная гипертензия). Наличие у пробанда аномалий глаз (двусторонняя колобома дисков зрительных нервов, хориоидальный эпибульбарный дермоид слева, хориоретинит в рубцовой стадии, горизонтальный нистагм, содружественное расходящееся косоглазие и прогрессирующая миопия обоих глаз), стабильной тяжелой реноваскулярной артериальной гипертензии вследствие стеноза левой почечной артерии, гипоплазии правой позвоночной артерии. У пробанда в 12 лет констатирована терминальная стадия ХБП, в 13 лет проведена родственная трансплантация почки, в 17 лет функция почечного трансплантата сохранена (СКФ 92 мл/мин×1,73 м^2), кровоток по УЗИ достаточный.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15599-109

Пробанд (девочка, 4 мес.). Нефронофтиз (инфантильный) при синдроме Меккеля–Грубера 4-го типа

Девочке 4 мес. диагностирован нефронофтиз-связанный синдром Меккеля–Грубера 4-го типа вследствие компаунд-гетерозиготной мутации (известной патогенной мутации p.Ser1387fs и ранее неописанной патогенной мутации p.Leu993fs) гена *CEP290* с аутосомно-рецессивным типом наследования. Семейный анамнез по кистозам почек не отягощен. Инфантильный нефронофтиз характеризуют множественные диффузные мелкие (1–3 мм) кисты в паренхиме обеих увеличенных почек, почки бугристые.

Отмечены у новорожденной: Поттер-фенотип (маловодие пренатально, лицо Поттера, гипоплазия легких с дыхательной недостаточностью III степени тяжести, ОПП, вальгус стоп); затылочное менингоцеле, аплазия XII пары ребер, гипоплазия мозжечка с аплазией червя. У пробанда причиной летального исхода стало ОПП III стадии без восстановления почечной функции при проводимой заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа.

Пробанд (девочка, 4 года). Нефронофтиз (инфантильный) при синдроме Senior–Løken 6-го типа

Девочке 4 лет диагностирован нефронофтиз (инфантильный), обусловленный гомозиготной делецией 12q21.32 с захватом гена *CEP290* в структуре нефронофтиз-связанного синдрома Senior-Løken 6-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Диффузные изменения в паренхиме обеих почек плода и многоводие отмечены пренатально на 30–32-й неделе гестации при УЗИ. Девочка родилась от здоровых родителей, при рождении признаков почечной недостаточности не выявлено. По результатам УЗИ после рождения подтверждены гиперэхогенность и множественные мелкие паренхиматозные кисты обеих почек, поликистоз печени, признаки кавернозной трансформации воротной вены, порто-кавального анастомоза, в связи с чем была проведена дифференциальная диагностика с поликистозной болезнью почек с аутосомно-рецессивным типом наследования [4].

В 2 мес. у ребенка диагностировано отсутствие фиксации взгляда; в 4 мес. — горизонтальный нистагм, частичная атрофия диска зрительного нерва, анемия железодефицитная легкой степени тяжести, задержка психомоторного развития, увеличение почек по УЗИ.

У девочки в 2 года выявлены значительное увеличение объема и гиперэхогенность паренхимы почек, единичная односторонняя киста 5 мм, признаки холангита, уплотнение стенок внутрипеченочных желчных протоков при УЗИ; подтвержден врожденный амавроз Лебера, краниостеноз и гидроцефалия.

В 4 года у пациентки отмечены: анемия средней степени тяжести; полидипсия; полиурия; глюкозурия; протеинурия; артериальная гипертензия, осложненная гипертрофией миокарда левого желудочка; множественные мелкие (2–5 мм) кисты в паренхиме обеих увеличенных почек по УЗИ; фиброз и кистоз печени, осложненный синдромом портальной гипертензии.

Установлены последствия органического поражения центральной нервной системы: атонически-астатический синдром (не сидит, не ходит), задержка речевого развития, нарушение функции тазовых органов по типу «неконтроля». У пробанда в возрасте 4 лет констатированы прогрессирование ХБП до IV стадии (СКФ 20 мл/мин×1,73 м^2), альбуминурия. Предложена заместительная почечная терапия методом диализа.

Пробанд (мальчик, 7 лет). Кистозная болезнь почек при делеции короткого плеча хромосомы 12

Новорожденному мальчику на 24-й день жизни установлены острый пиелонефрит с ОПП (креатинин крови — 171 мкмоль/л), множественные мелкие кисты (справа до 3,5 мм, слева до 2 мм) в паренхиме обеих гипоплазированных почек. Диагностированы пороки развития сердца (дефект межпредсердной перегородки) и гортани (ларингомаляция), микроглоссия, микрогнатия, сходящееся косоглазие, кривошея, отставание в физическом (микросомия, гипотрофия II степени) и психомоторном развитии, синдром рахита. Кариотип пациента мужской, аномальный с *de novo* структурной перестройкой короткого плеча хромосомы 12:46, XY, der(12)denovo.

При молекулярно-цитогенетическом исследовании (FISH) уточнен характер структурной аномалии, подтверждена интерстициальная делеция короткого плеча хромосомы 12. FISH: der(12)denovo, del(12)(p)ish12psubtel(8M16/SP6X2),12qsubtel(VIJyRM2196X2)del(12)(p)ish12(wep12++).

У пациента в возрасте 7 лет по УЗИ почек выявлены уменьшение суммарного объема (11 см^3) и множественные кисты до 5–7 мм в паренхиме, прогрессирование ХБП до III стадии (СКФ 33 мл/мин×1,73 м^2).

Пробанд (мальчик, 8 лет). Кистозная болезнь почек при микроделеционном синдроме 17q12

Клинический фенотип кистозной болезни почек у мальчика 8 лет характеризовался множественными мелкими (3–5 мм) паренхиматозными кистами, гиперэхогенность коркового слоя обеих уменьшенных в объеме (65 см^3) почек, ХБП I стадии с сохранной СКФ (107 мл/мин×1,73 м^2) и внепочечными проявлениями: укорочение поджелудочной железы с гипоинсулинемией (при отсутствии гипергликемии и глюкозурии), кисты щитовидной железы, гипомагниемия, задержка речевого развития.

Семейный анамнез отягощен: по материнской линии единичные и множественные кисты в почках, гипоплазия почек, ХБП у родственников в 3 поколениях. У пробанда методом полногеномного секвенирования ДНК (в лаборатории акционерного общества «Ферст Генетикс») обнаружена делеция 17q12 протяженностью ~1,6 Mb, имеющая границы 36486698–38136480 с захватом гена *HNF1b*.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15599-109

Пробанд (девочка, 17 лет). Нефронофтиз (ювенильный) вследствие делеции длинного плеча хромосомы 2

Пробанд-девочка родилась от здоровых родителей, не являющихся кровными родственниками. При УЗИ у девочки в 8 лет обнаружена единичная киста 6 мм в почке, при контроле в 10 лет — единичная киста 8 мм. У пациентки в возрасте 12 лет выявлены анемия средней степени тяжести, снижение СКФ (по формуле Шварца 14 мл/мин×1,73 м^2; по пробе Реберга 8 мл/мин), протеинурия, гипостенурия. По результатам УЗИ и МРТ почки уменьшены в объеме, снижена кортико-медуллярная дифференцировка паренхимы, двусторонние множественные кисты (менее 1 см) в паренхиме почек, при эхокардиографии диагностирован врожденный порок сердца (открытый артериальный проток 1,2 мм с незначительным сбросом), не требующий кардиохирургической коррекции. У пробанда методом секвенирования ДНК на приборе MGISEQ-2000 (в лаборатории акционерного общества «Ферст Генетикс», процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10X) выявлена делеция участка длинного плеча хромосомы 2 в гомозиготном состоянии размером ~115 Kb с захватом гена *NPHP1*.

У девочки в возрасте 12 лет констатирована терминальная почечная недостаточность, начата заместительная почечная терапия методом гемодиализа. В 12 лет пробанду проведена аллотрансплантация трупной почки в правую подвздошную область, трансплантатэктомия на 11-е сутки в связи с тромбозом почечной вены и острым повреждением трансплантата; через 1 мес. повторная аллотрансплантация трупной почки в левую подвздошную область.

В возрасте 17 лет у пациентки с функционирующим в течение 5 лет трансплантатом почки диагностирована хроническая трансплантационная нефропатия: артериальная гипертензия, анемия легкой степени, снижена СКФ (53 мл/мин×1,73 м^2), протеинурия, гипостенурия, по УЗИ объем почечного трансплантата увеличен (объем 135 см^3) без структурных изменений паренхимы, с равномерным кровотоком.

Сибс пробанда (девочка, 10 лет). Нефронофтиз (ювенильный) вследствие делеции длинного плеча хромосомы 2

Сибсу пробанда — девочке 4 лет — в связи с отягощенным семейным анамнезом (у старшей сестры ХБП V стадии в исходе ювенильного нефронофтиза вследствие делеции длинного плеча хромосомы 2) проведено обследование в отделении нефрологии: СКФ 123 мл×мин/1,73 м^2, по результатам УЗИ суммарный объем почек 63 см^3, изменений паренхимы не обнаружено.

Впервые в возрасте 10 лет у девочки отмечены снижение СКФ (52 мл/мин×1,73 м^2), анемия, полидипсия, полиурия, гипостенурия, гиперэхогенность паренхимы, увеличение объема почек (158 см^3), отставание в физическом развитии (соответствует 8,5–9 годам); убедительных данных о наличии кист в почках (не исключены кисты менее 1 мм), печени, поджелудочной железе, щитовидной железе, селезенке не получено. Артериальной гипертензии не выявлено.

При эхокардиографии в возрасте 10 лет у пациентки диагностирован врожденный порок сердца (открытый артериальный проток с незначительным лево-правым сбросом), проведена эндоваскулярная эмболизация. Офтальмологом выявлен простой миопический астигматизм прямого типа обоих глаз. Данных о пигментном ретините, колобоме диска зрительного нерва не установлено.

В возрасте 10 лет у девочки методом цифровой капельной полимеразной цепной реакции обнаружена протяженная делеция с вовлечением гена *NPHP1* в гомозиготном состоянии. По результатам обследования диагностирован нефронофтиз (ювенильный) вследствие делеции длинного плеча хромосомы 2 с прогрессированием ХБП в III стадию. Мать (в возрасте 48 лет) и отец (в возрасте 46 лет) двух сестер (пробанд 17 лет и сибс 10 лет) здоровы, при УЗИ почек и органов брюшной полости патологии не выявлено. У родителей методом цифровой капельной полимеразной цепной реакции обнаружена протяженная делеция длинного плеча хромосомы 2 с вовлечением гена *NPHP1*, в гетерозиготном состоянии.

В таблице представлена характеристика генной или хромосомной патологии у 9 детей при наследственных орфанных заболеваниях с кистозной болезнью почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведено описание фенотипа кистозов почек в структуре орфанных синдромов у 9 педиатрических пациентов.

Представлен случай односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазии почки при синдромах CHARGE (1), папиллоренальном (1) у детей. У пробанда-девочки 17 лет с нефункционирующей мультикистозной правой почкой и стенозом почечной артерии контралатеральной почки диагностирована терминальная ХБП при папиллоренальном синдроме вследствие гетерозиготной мутации гена *PAX2* (IVS6–2G>C в 6-м интроне). J.M. Forero-Delgadillo и соавт. [14] идентифицировали патогенный *de novo* вариант c.94C>T (p.Pro32Ser) мутации гена *PAX2*, который обусловил тяжелое течение кистоза почек с Поттер-фенотипом и ОПП без восстановления функции почек у новорожденного ребенка.

В статье описан синдром делеции 17q12 у пациентки 7 мес. с односторонней нефункционирующей мультикистозной дисплазией почки и функционирующей кистозной контралатеральной почкой и у пациента 8 лет с кистозной болезнью почек. В литературе представлены особенности клинических проявлений кистозов почек у педиатрических пациентов с синдромом делеции / микроделеции 17q12 [11, 13]. Синдром делеции 17q12 с фенотипом мультикистозной дисплазии почки подтверждены в работах [11–13, 15, 19, 20].

Таблица. Характеристика генной или хромосомной патологии у 9 детей при наследственных орфанных заболеваниях с кистозом почек

Table. Characteristics of genetic or chromosomal pathology in 9 children with hereditary orphan diseases with kidney cysts

Пробанд (возраст к моменту катамнеза) / Proband (age at the time of catamnesis)	Описание кистоза почек. Почечная функция / Description of kidney cysts. Renal function	Этиология заболевания / Etiology of the disease	Диагноз (OMIM, ORPHA) / Diagnosis (OMIM, ORPHA)
Односторонняя нефункционирущая мультикистозная дисплазия почки и функционирующая кистозная контралатеральная почка / Unilateral non-functioning multicystic dysplastic kidney and a single functioning contralateral cystic kidney			
Девочка, 7 мес. / Girl, 7 months	Мультикистозная дисплазия левой почки. Единственная функционирующая кистозная правая почка (СКФ 20 мл/мин×1,73 м^2) / Multicystic dysplastic left kidney. A single functioning cystic right kidney (GFR20 ml/min×1.73 m^2)	17q12del(~1258684 п. н.): 36486450–37745134 / 17q12del(~1258684 p. n.): 36486450–37745134	Микроделеционный синдром 17q12 (OMIM:614527, ORPHA:261265) / Microdeletion syndrome 17q12 (OMIM:614527, ORPHA:261265)
Односторонняя нефункционирущая мультикистозная дисплазия почки / Unilateral non-functioning multicystic dysplastic kidney			
Мальчик, 1 год / Boy, 1 year	Мультикистозная дисплазия правой почки. Единственная функционирующая левая почка (СКФ 58 мл/мин×1,73 м^2) / Multicystic dysplastic right kidney. A single functioning left kidney (GFR58 ml/min×1.73 m^2)	CHD7 8q12.2 c.469C>T p.Arg157*, АД / CHD7 8q12.2 c.469C>T p.Arg157*, AD	CHARGE-синдром (OMIM:214800, ORPHA:138) / CHARGE syndrome (OMIM:214800, ORPHA:138)
Девочка, 17 лет / Girl, 17 year	Мультикистозная дисплазия правой почки, состояние после нефрэктомии. Стеноз левой почечной артерии. Реципиент родственного трансплантата почки в связи с исходом в ХБПС5 (в 12 лет). Функция трансплантата сохранна (СКФ 92 мл/мин×1,73 м^2) / Multicystic dysplastic right kidney, condition after nephrectomy. Stenosis of the left renal artery. CKD5 (at 12 years old), recipient of a related kidney transplant. Graft function is preserved (GFR92 ml/min×1.73 m^2)	PAX2 10q24.31 IVS6–2G>C, гетерозиготная сплайсинг-мутация в 6-м интроне, АД / PAX2 10q24.31 IVS6–2G>C, heterozygous splicing-mutation in intron 6, AD	Папиллоренальный синдром (OMIM:120330, ORPHA:1475) / Papillorenal syndrome (OMIM:120330, ORPHA:1475)
Двусторонние множественные паренхиматозные кисты почек / Bilateral multiple parenchymal cysts of kidneys			
Девочка, 4 мес. / Girl, 4 months	Нефронофтиз (инфантильный). Острое повреждение почек, III стадия / Nephronophthysis (infantile). Acute kidney injury, III stage	CEP290 Компаунд-гетерозигота 12: c.2978dupT (p.Leu993fs), 12: c.4159dupA (p.Ser1387fs), АР / CEP290, Compound-heterozygosity 12: c.2978dupT (p.Leu993fs), 12: c.4159dupA (p.Ser1387fs), AR	Синдром Меккеля–Грубера, 4-й тип (OMIM:611134, ORPHA:564) / Meckel–Gruber 4 syndrome (OMIM:611134, ORPHA:564)
Девочка, 4 года / Girl, 4 year	Нефронофтиз (инфантильный). ХБПС4 (СКФ 20 мл/мин×1,73 м^2)/ Nephronophthysis (infantile). CKD4 (GFR20 ml/min×1.73 m^2)	CEP290 гомозиготная делеция 12q21.32, АР / CEP290 homozygous deletion 12q21.32, AR	Синдром Senior-Løken, 6-й тип (OMIM:610189, ORPHA:3156) / Senior-Løken 6 syndrome (OMIM:610189, ORPHA:3156)

Продолжение таблицы / Table (continued)

Пробанд (возраст к моменту катамнеза) / Proband (age at the time of catamnesis)	Описание кистоза почек. Почечная функция / Description of kidney cysts. Renal function	Этиология заболевания / Etiology of the disease	Диагноз (OMIM, ORPHA) / Diagnosis (OMIM, ORPHA)
Мальчик, 7 лет / Boy, 7 year	Кистозная болезнь почек. ХБПС3 (СКФ 33 мл/мин×1,73м^2) / Cystic kidney disease. CKD3 (GFR33 ml/min×1.73 m^2)	Кариотип: 46,XY, der(12)denovo. FISH: der(12)denovo, del(12)(p) ish12psubtel(8M16/SP6X2), 12qsubtel(VIJyRM2196X2)del(12)(p)ish12(wep12++) / Karyotype: 46,XY, der(12)denovo, FISH: der(12)de novo, del(12)(p)ish12psubtel(8M16/SP6X2),12qsubtel(VIJyRM2196X2) del(12)(p)ish12(wep12++)	Делеция короткого плеча хромосомы 12 (del12p) (ORPHA:316244) / Deletion of the short arm of chromosome 12 (del12p) (ORPHA:316244)
Мальчик, 8 лет / Boy, 8 year	Кистозная болезнь почек. ХБПС1 (СКФ 107 мл/мин×1,73 м^2) / Cystic kidney disease. CKD1 (GFR107 ml/min×1.73 m^2)	17q12del (~1.6 Mb): 36486698–38136480	Микроделеционный синдром 17q12 (OMIM:614527, ORPHA:261265) / Microdeletion syndrome 17q12 (OMIM:614527, ORPHA:261265)
Девочка, 17 лет (пробанд, старшая сестра) / Girl, 17 year (proband, the older sister)	Нефронофтиз (ювенильный). Реципиент повторной аллотрансплантации трупной почки в связи с исходом в ХБП V стадия (в 12 лет). Хроническая трансплантационная нефропатия (СКФ 53 мл/мин×1,73 м^2) / Nephronophthysis (juvenile). CKD5, recipient of repeated (cadaveric) kidney allotransplantation (at 12 years old). Chronic transplant nephropathy (GFR53 ml/min×1.73 m^2)	2qdel (~115 Kb): 110097497–110212771, с захватом гена *NPHP1* в гомозиготном состоянии / 2qdel (~115Kb): 110097497–110212771, with *NPHP1* gene involvement, homozygote	Нефронофтиз (ювенильный) вследствие делеции длинного плеча хромосомы 2 (OMIM:256100 ORPHA:655, 93592) / Nephronophthysis (juvenile) due to deletion of the long arm of chromosome 2 (OMIM:256100 ORPHA:655, 93592)
Девочка, 10 лет (сибс, младшая сестра) / Girl, 10 year (sibs, the younger sister)	Нефронофтиз (ювенильный). ХБПС3 (СКФ 52 мл/мин×1,73 м^2) / Nephronophthysis (juvenile). CKD3 (GFR52 ml/min×1.73 m^2)	Обнаружена протяженная делеция с вовлечением гена *NPHP1* в гомозиготном состоянии / Extended deletion with *NPHP1* gene involvement, homozygote	Нефронофтиз (ювенильный) вследствие делеции длинного плеча хромосомы 2 (OMIM:256100 ORPHA:655, 93592) / Nephronophthysis (juvenile) due to deletion of the long arm of chromosome 2 (OMIM:256100 ORPHA:655, 93592)

Примечание: АД — аутосомно-доминантный тип наследования, АР — аутосомно-рецессивный тип наследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек (С1–5 — стадии I–V).
Note: AD, autosomal dominant type of inheritance; AP, autosomal recessive type of inheritance; GFR, glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease (C1–5, stages I–V).

Фенотип двусторонних кистозов почек у 4 детей охарактеризован при наследственных синдромах Меккеля–Грубера 4-го типа (1), Senior-Løken 6-го типа (1) вследствие мутации гена *CEP290*; при делеции длинного плеча хромосомы 2 (2), синдроме микроделеции 17q12 (1). В литературе приведены данные о фенотипе кистозов почек при мутациях гена *CEP290* [10, 17, 21]. Впервые дано описание множественных пороков развития с двусторонним кистозом почек при делеции короткого плеча хромосомы 12 у пробанда-мальчика 7 лет [1].

Научный и практический интерес представляет сочетание ювенильного нефронофтиза и врожденного порока сердца (открытый артериальный проток) вследствие гомозиготной делеции длинного плеча хромосомы 2 с захватом гена *NPHP1* у сестер 17 и 10 лет при подтвержденном гетерозиготном носительстве аналогичной хромосомной делеции у их родителей. Пробанду 17 лет проведена первая трансплантация почки, осложненная тромбозом почечной вены, и повторная трупная трансплантация почки, функционирующая в течение 5 лет. Другие авторы сообщили о случае успешной родственной трансплантации почки монозиготным близнецам с гетерозиготной делецией гена *NPHP1* с фенотипом нефронофтиза [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена гетерогенность клинического фенотипа кистозов почек у 9 детей с орфанными синдромами Меккеля–Грубера 4-го типа, Senior-Løken 6-го типа, CHARGE, папиллоретинального вследствие патогенных вариантов мутаций генов *CEP290, CHD7, PAX2* и делеций длинного плеча хромосомы 2, короткого плеча хромосомы 12, синдрома делеции 17q12. Неблагоприятный почечный прогноз констатирован у 7 из 9 детей с кистозами почек при орфанных заболеваниях и наследственных синдромах вследствие генной или хромосомной патологии.

Разнообразие и тяжесть фенотипа кистозов почек при орфанных синдромах и хромосомных болезнях, при пороках развития нескольких органов и систем, требуют мультисистемного подхода в диагностике и тактики персонализированного ведения пациента с учетом стадии ХБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 10/8 от 19.10.2020).

ADDITIONAL INFO

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

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

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

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the Ethics Committee of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 10/8, dated 2020 Oct 19).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Э.Ф. Делеция короткого плеча 12-й хромосомы с фенотипическими проявлениями кистоза почек: клиническое наблюдение // Нефрология. 2018. Т. 22, № 3. С. 95–100. EDN: XWLQKL doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-95-100

2. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Клинико-морфологический фенотип и генотип мультикистозной дисплазии почки у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2024. Т. 69, № 2. С. 19–25. EDN: CVCLMF doi: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-19-25

3. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Почечное маловодие в пренатальном периоде и функция почек у новорожденных и грудных детей с наследственными кистозными болезнями почек // Нефрология. 2021. Т. 25, № 3. С. 68–74. EDN: BTVMGP doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-68-74

4. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., Тилуш М.А., и др. Особенности течения аутосомно-рецессивного поликистоза почек у детей // Педиатр. 2016. Т. 7, № 4. С. 45–49. EDN: XRJSYX doi: 10.17816/PED7445-49

5. Иванов Д.О., Савенкова Н.Д. Острое повреждение почек у новорожденных: определение, классификации, этиология и эпидемиология. В кн.: Руководство по перинатологии: в 2 томах. Т. 2 / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2019. С. 1502–1509.

6. Иванова С.Д., Скоробогатова Е.И., Андреева Э.Ф., Федотова Е.П. Состояние функции единственной почки после нефрэктомии контралатеральной по поводу кистозной дисплазии по гипопластическому типу (описание 2 клинических случаев) // FORCIPE. 2022. Т. 5, № S3. С. 260–261. EDN: XTLMVY

7. Савенкова Н.Д., Григорьева О.П., Батраков Д.Д., Петракова А.В. Всемирный день почки – 2023: здоровье почек для всех — готовность к неожиданностям // Педиатр. 2023. Т. 14, № 2. С. 155–164. EDN: BSFUOB doi: 10.17816/PED142155-164

8. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., и др. Наследственные болезни почек у детей / под ред. Н.Д. Савенковой. Санкт-Петербург: Левша, 2020. EDN: ZPYPCU

9. Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Лаптиев С.А., и др. Клиническая значимость молекулярно-генетического тестирования у детей и подростков с болезнями почек и мочевыводящих путей // Нефрология. 2024. Т. 28, № 3. С. 19–31. EDN: QPGEQV doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-3-19-31

10. omim.org [Электронный ресурс]. Nephronophthisis, familial juvenile NPH1 [дата обращения: 29.05.2024]. Режим доступа: https://omim.org/entry/256100?search=nephronophthisis&highlight=nephronophthisi

11. Cai M., Guo C., Wang X., et al. Classifying and evaluating fetuses with multicystic dysplastic kidney in etiologic studies // Exp Biol Med (Maywood). 2023. Vol. 248, N 10. P. 858–865. doi: 10.1177/15353702231164933

12. Chen C.-P., Wu F.-T., Pan Y.-T., et al. Prenatal diagnosis and perinatal findings of 17q12 microdeletion encompassing *HNF1B* in a fetus with bilateral hyperechogenic kidneys on fetal ultrasound and mild renal abnormality after birth, and a review of the literature of prenatal diagnosis of 17q12 microdeletion // Taiwan J Obstet Gynecol. 2024. Vol. 63, N 1. P. 77–80. doi: 10.1016/j.tjog.2023.10.005
13. Chen T.-J., Song R., Janssen A., Yosypiv I.V. Cytogenomic aberrations in isolated multicystic dysplastic kidney in children // Pediatr Res. 2022. Vol. 91, N 3. P. 659–664. doi: 10.1038/s41390-021-01476-9
14. Forero-Delgadillo J.M., Ochoa V., Duque N., et al. New *PAX2* mutation associated with polycystic kidney disease: a case report // Clin Med Insights Pediatr. 2021. Vol. 15. ID 1179556521992354. doi: 10.1177/1179556521992354
15. Hasegawa Y., Takahashi Y., Nagasawa K., et al. Japanese 17q12 deletion syndrome with complex clinical manifestations // Intern Med. 2024. Vol. 63, N 5. P. 687–692. doi: 10.2169/internalmedicine.1660-23
16. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., et al. National kidney foundation's kidney disease outcomes quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification // Pediatrics. 2003. Vol. 111, N 6. P. 1416–1421. doi: 10.1542/peds.111.6.1416
17. König J.C., Titieni A., Konrad M., The NEOCYST Consortium Network for early onset cystic kidney diseases — a comprehensive multidisciplinary approach to hereditary cystic kidney diseases in childhood // Front Pediatr. 2018. Vol. 6. ID 24. doi: 10.3389/fped.2018.00024
18. Liu Y., Qiu T., Chen Z., et al. A case report of two Chinese monozygotic twins with *NPHP1* gene-associated nephronophthisis undergoing kidney transplantation from a related living-donor // Transpl Immunol. 2023. Vol. 78, N 3. ID 101828. doi: 10.1016/j.trim.2023.101828
19. Molina L.M., Salgado C.M., Reyes-Múgica M. Potter deformation sequence caused by 17q12 deletion: a lethal constellation // Pediatr Dev Pathol. 2023. Vol. 26, N 2. P. 144–148. doi: 10.1177/10935266221139341
20. Turkyilmaz G., Cetin B., Erturk E., et al. Prenatal diagnosis and outcome of unilateral multicystic kidney // J Obstet Gynaecol. 2021. Vol. 41, N 7. P. 1071–1075. doi: 10.1080/01443615.2020.1845631

REFERENCES

1. Andreeva EF. Deletion of 12 chromosome short arm with phenotypic manifestations of kidney cystozis: clinical observation. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(3):95–100. EDN: XWLQKL doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-95-100
2. Andreeva EF, Savenkova ND. Clinico-morphological phenotype and genotype of multicystic kidney dysplasia in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(2):19–25. EDN: CVCLMF doi: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-19-25
3. Andreeva EF, Savenkova ND. Prenatal renal oligohydramnion and renal function in newborns and infants with cystic kidney diseases. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(3):68–74. EDN: BTVMGP doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-68-74
4. Andreeva EF, Savenkova ND, Tilouche MA, et al. Autosomal-recessive polycystic kidney disease in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):45–49. EDN: XRJSYX doi: 10.17816/PED7445-49
5. Ivanov DO, Savenkova ND. Acute kidney injury in newborns: definition, classifications, etiology and epidemiology. In: Ivanov DO, editor. *Manual of perinatology: in 2 vol. Vol. 2*. Saint Petersburg: InformNavigator; 2019. P. 1502–1509. (In Russ.)
6. Ivanova SD, Skorobogatova EI, Andreeva EF, Fedotova EP. State of function of the only kidney after nephrectomy of the contralateral kidney for hypoplastic cystic dysplasia (description of 2 clinical cases). *FORCIPE*. 2022;5(S3):260–261. EDN: XTLMVY (In Russ.)
7. Savenkova ND, Grigoreva OP, Batrakov DD, Petrakova AV. World kidney day — 2023: kidney health for all — preparing for the unexpected, supporting the vulnerable. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):155–164. EDN: BSFUOB doi: 10.17816/PED142155-164
8. Savenkova ND, Leviashvili JG, Andreeva EF, et al. *Hereditary kidney disease in children*. Savenkova ND, editor. Saint Petersburg: Levsha; 2020. EDN: ZPYPCU (In Russ.)
9. Yanus GA, Suspitsin EN, Laptiev SA, et al. Clinical significance of molecular genetic testing in children and adolescents with kidney and urinary tract diseases. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2024;28(3):19–31. EDN: QPGEQV doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-3-19-31
10. omim.org [Internet]. Nephronophthisis, familial juvenile NPH1 [cited 2024 May 29]. Available from: https://omim.org/entry/256100?search=nephronophthisis&highlight=nephronophthisi
11. Cai M, Guo C, Wang X, et al. Classifying and evaluating fetuses with multicystic dysplastic kidney in etiologic studies. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2023;248(10):858–865. doi: 10.1177/15353702231164933
12. Chen C-P, Wu F-T, Pan Y-T, et al. Prenatal diagnosis and perinatal findings of 17q12 microdeletion encompassing *HNF1B* in a fetus with bilateral hyperechogenic kidneys on fetal ultrasound and mild renal abnormality after birth, and a review of the literature of prenatal diagnosis of 17q12 microdeletion. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024;63(1):77–80. doi: 10.1016/j.tjog.2023.10.005
13. Chen T-J, Song R, Janssen A, Yosypiv IV. Cytogenomic aberrations in isolated multicystic dysplastic kidney in children. *Pediatr Res*. 2022;91(3):659–664. doi: 10.1038/s41390-021-01476-9
14. Forero-Delgadillo JM, Ochoa V, Duque N, et al. New *PAX2* mutation associated with polycystic kidney disease: a case report. *Clin Med Insights Pediatr*. 2021;15:1179556521992354. doi: 10.1177/1179556521992354
15. Hasegawa Y, Takahashi Y, Nagasawa K, et al. Japanese 17q12 deletion syndrome with complex clinical manifestations. *Intern Med*. 2024;63(5):687–692. doi: 10.2169/internalmedicine.1660-23
16. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National kidney foundation's kidney disease outcomes quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics*. 2003;111(6):1416–1421. doi: 10.1542/peds.111.6.1416
17. König JC, Titieni A, Konrad M, The NEOCYST Consortium Network for early onset cystic kidney diseases — a comprehensive multidis-

ciplinary approach to hereditary cystic kidney diseases in childhood. *Front Pediatr*. 2018;6:24. doi: 10.3389/fped.2018.00024
18. Liu Y, Qiu T, Chen Z, et al. A case report of two Chinese monozygotic twins with *NPHP1* gene-associated nephronophthisis undergoing kidney transplantation from a related living–donor. *Transpl Immunol*. 2023;78(3):101828. doi: 10.1016/j.trim.2023.101828
19. Molina LM, Salgado CM, Reyes-Múgica M. Potter deformation sequence caused by 17q12 deletion: a lethal constellation. *Pediatr Dev Pathol*. 2023;26(2):144–148. doi: 10.1177/10935266221139341
20. Turkyilmaz G, Cetin B, Erturk E, et al. Prenatal diagnosis and outcome of unilateral multicystic kidney. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(7):1071–1075. doi: 10.1080/01443615.2020.1845631

ОБ АВТОРАХ

***Эльвира Фаатовна Андреева,** канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;
ORCID: 0000-0002-8753-1415; eLibrary SPIN: 1246-4191;
e-mail: A-Elvira@yandex.ru

Надежда Дмитриевна Савенкова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9415-4785;
eLibrary SPIN: 6840-5356; e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Elvira F. Andreeva,** MD, PhD, Associate Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia;
ORCID: 0000-0002-8753-1415;
eLibrary SPIN: 1246-4191;
e-mail: A-Elvira@yandex.ru

Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: 0000-0002-9415-4785;
eLibrary SPIN: 6840-5356; e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

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





Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

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

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

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

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155111-125

Повреждение позвоночника и спинного мозга при родовой травме (Проект клинических рекомендаций)

А.Б. Пальчик, Д.О. Иванов, М.Ю. Фомина, А.Е. Понятишин, А.В. Минин

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

АННОТАЦИЯ

Родовая травма спинного мозга — повреждение спинного мозга новорожденного вследствие механических причин во время родов. Ведущее значение в развитии повреждения спинного мозга новорожденных занимает чрезмерное продольное или боковое вытяжение позвоночника или чрезмерное скручивание. Истинная частота родовой травмы спинного мозга неясна. Единой классификации этой травмы в настоящее время не существует, и различение проходит по морфологии, локализации, характеру и типу нарушений. Родовая травма спинного мозга проявляется в 3 основных группах: мертворожденность или быстрая гибель новорожденного; дыхательная недостаточность; мышечные слабость и гипотония, сменяющиеся спастикой. Наряду с визуальным осмотром рекомендуется проведение новорожденному исследования кислотно-основного состояния и газов крови с целью уточнения характера и лечения дыхательной недостаточности, рентгенография шейного и грудного отделов позвоночника, ультразвуковое исследование спинного мозга, компьютерная томография позвоночника и/или магнитно-резонансная томография позвоночника и спинного мозга с целью дифференциального диагноза, ультразвуковое исследование легких с целью выявлении высокого размещения диафрагмы при поражении сегментов спинного мозга С3–С5, консультаций врача-невролога, врача-анестезиолога-реаниматолога и врача-нейрохирурга. Новорожденному ребенку с родовой травмой спинного мозга и с признаками поражения сегментов С3–С5 и дыхательной недостаточностью рекомендуется проведение искусственной вентиляции легких; при наличии экстрамедуллярного поражения, перелома или вывиха позвонков — экстренное нейрохирургическое лечение. Реабилитация включает массаж верхних конечностей, лечебную физкультуру, индивидуальные занятия, физиотерапию с целью восстановления функций мышц и суставов плечевого пояса; при нарушениях регуляции дыхания — домашние системы искусственной вентиляции легких; при стойких двигательных нарушениях в возрасте после 1 мес. — чрескожную электронейростимуляцию спинного мозга. Для профилактики родовой травмы спинного мозга рекомендуется оценка размеров таза беременной женщины и внутриутробного предлежания плода с целью выбора характера родоразрешения, рациональной медикаментозной терапии и анестезиологического пособия беременной женщине с целью предотвращения дисфункциональных родов.

Ключевые слова: новорожденный; родовая травма; спинной мозг.

Как цитировать

Пальчик А.Б., Иванов Д.О., Фомина М.Ю., Понятишин А.Е., Минин А.В. Повреждение позвоночника и спинного мозга при родовой травме (Проект клинических рекомендаций) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 5. С. 111–125. DOI: https://doi.org/10.17816/PED155111-125

Рукопись получена: 27.08.2024 **Рукопись одобрена:** 17.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155111-125

Birth spine and spinal cord injury (Draft of the clinical recommendations)

Alexander B. Palchik, Dmitry O. Ivanov, Maria Yu. Fomina, Andrey E. Ponyatishin, Aleksey V. Minin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

ABSTRACT

Birth spinal cord injury is damage to the spinal cord of a neonates due to mechanical causes during childbirth. The leading role in the development of spinal cord injury in newborns is played by excessive longitudinal or lateral traction of the spine or excessive twisting. The true incidence of birth spinal cord injury is unclear. There is currently no single classification of birth spinal cord injury and the distinction is made based on morphology, localization, nature and type of disorders. Birth spinal cord injury has 3 main groups of manifestations: stillbirth or rapid death of the newborn; respiratory failure; muscle weakness and hypotension, alternating with spasticity. Along with a visual examination of the newborn, it is recommended to conduct a study of the acid-base balance and blood gases in order to clarify the nature and treatment of respiratory failure; X-ray of the cervical and thoracic spine, ultrasound examination of the spinal cord, computed tomography of the spine and / or magnetic resonance imaging of the spine and spinal cord for the purpose of differential diagnosis; ultrasonic examination of the lungs to detect high placement of the diaphragm in case of damage to the C3–C5 segments of the spinal cord, consultations with a neurologist, anesthesiologist-resuscitator and a neurosurgeon. Mechanic respiratory ventilation is recommended for a newborn with birth spinal cord injury and with signs of damage to the C3–C5 segments and respiratory failure; in the presence of extramedullary damage, fracture or dislocation of the vertebrae — emergency neurosurgical treatment. Rehabilitation includes measures in the form of massage of the upper limb, therapeutic exercise, individual lessons, physiotherapy in order to restore the functions of the muscles and joints of the shoulder girdle; in case of respiratory regulation disorders — home ventilator systems; in case of persistent movement disorders after 1 month of age — transcutaneous electrical neurostimulation of the spinal cord. It is recommended to assess the size of the pregnant woman's pelvis and the intrauterine presentation of the fetus in order to select the type of delivery to prevent birth spinal cord injury, rational drug therapy and anesthetic care for the pregnant woman in order to prevent dysfunctional labor.

Keywords: neonate; birth injury; spinal cord.

To cite this article

Palchik AB, Ivanov DO, Fomina MYu, Ponyatishin AE, Minin AV. Birth spine and spinal cord injury (Draft of the clinical recommendations). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):111–125. DOI: https://doi.org/10.17816/PED155111-125

Received: 27.08.2024 **Accepted:** 17.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Родовая травма (РТ) — это повреждение органов вследствие механических причин во время родов [1, 2].

Родовая травма спинного мозга (РТСМ), или родовая спинальная травма (РСТ), — повреждение спинного мозга новорожденного вследствие механических причин.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Родовые травмы, в целом, разделяют на спонтанные, возникающие при обычно протекающих родах, и акушерские, вызванные механическими действиями акушера (щипцы, тракции, пособия и др.) [1].

Ведущее значение в развитии повреждения спинного мозга (СМ) новорожденных занимает чрезмерное продольное или боковое вытяжение позвоночника или чрезмерное скручивание, при этом «чрезмерность» надо интерпретировать с осторожностью, поскольку спинальная травма встречается при атравматичных родах [2].

Среди причин РСТ избыточная торсия при головном предлежании встречается чаще, чем растяжение при тазовом. Развитие поражения связано с эластичностью позвоночного столба, связочного аппарата, мышц, твердой мозговой оболочки и самого СМ с учетом хрящевой структуры позвоночника у новорожденного и гиперэластичности связок [3–5].

Наряду с этим отмечается относительная гипотония мышц новорожденного, которая может быть усугублена приемом лекарств и/или анестезии у роженицы. Менее эластичны твердая мозговая оболочка и СМ, который механически зафиксирован в верхнем отделе продолговатым мозгом и плечевым сплетением, а в нижнем — конским хвостом [2]. Это объясняет механизм растяжения позвоночного столба с возможным разрывом твердой мозговой оболочки и повреждения СМ вследствие тракции при осложненных родах в тазовом предлежании. Повреждение происходит в области особой мобильности спинного мозга в нижнешейном и верхнегрудном отделах. Наложение щипцов с избыточной ротацией головки (90°) приводят к поражению верхне- и среднешейных отделов СМ [6].

Позвоночник младенца особенно чувствителен к вращательному воздействию, поскольку «крючковидные отростки» тел одного из позвонков, находящихся в сочленении с соответствующими отростками соседних позвонков и регулирующие вращение, недостаточно развиты у новорожденных [7].

Дополнительно к механическим причинам можно отнести сосудистые, клеточные и молекулярные изменения в развитии спинальной родовой травмы [8–19].

Ранние посттравматические нарушения кровотока в СМ могут быть следствием нарушений микроциркуляции и гипотензии. Таким образом, ранние посттравматические нарушения перфузии СМ могут быть результатом местных нарушений в спинальной микроциркуляции и системной гипотензии. Высвобождение возбуждающих аминокислот из поврежденных нейронов может привести к общим механизмам гибели клеток [2, 20].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Истинная частота РТСМ неясна, отчасти потому, что СМ не всегда исследуют при вскрытии [2].

В ранних работах утверждали, что у 46 % детей, родившихся в тазовом предлежании, на аутопсии выявлены интраспинальные кровоизлияния [21].

До 10 % случаев смертельных исходов у новорожденных относили к последствиям РТСМ [22, 23].

В клинических исследованиях данных 449 новорожденных детей в родильных домах было установлено, что 140 (31,2 %) из них имели неврологические признаки травмы СМ [24].

В настоящее время считают, что часто наблюдаемые мелкие периваскулярные петехии в СМ от сильного пережатия или геморрагическое пропитывание жировой ткани новорожденных не признаки РТСМ, и РТСМ встречается редко [2, 25].

Комментарий. Показатели заболеваемости РТСМ во многом зависят от критериев постановки диагноза. Высокая заболеваемость РТСМ, представленная в ряде работ [24, 26, 27], связана с включением в понятие морфологических изменений СМ, которые позже были оспорены как признаки РТСМ [2, 27], а также клинических проявлений, которые впоследствии стали относить к возрастным и/или адаптационным феноменам у новорожденных [20, 28, 29].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Другие родовые травмы центральной нервной системы (P11).

P11.5 Повреждение позвоночника и спинного мозга при родовой травме.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Единой классификации РТСМ в настоящее время не существует.

По морфологии различают:

- острые изменения — кровоизлияние (эпидуральное или интраспинальное), отек, разрыв СМ;

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155111-125

- хронические изменения — фиброз твердой мозговой, паутинной оболочек и вещества спинного мозга, некроз, кисты, сирингомиелия, разрывы вещества СМ, окклюзии сосудов с инфарктами [2].

По преобладающей локализации:

- нижнешейный и верхнегрудной отделы СМ (преимущественно при ягодичном предлежании);
- верхне- и среднегрудные отделы СМ (преимущественно при головном предлежании).

По типу нарушений:

- мертворожденность или быстрая гибель новорожденного;
- дыхательная недостаточность;
- мышечные слабость и гипотония, сменяющиеся спастикой.

По характеру неврологических расстройств:

- двигательные (мышечные сила и тонус);
- рефлекторные;
- чувствительные;
- вегетативные (регуляция дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной систем, синдром Горнера) [2].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РТСМ имеет 3 основных группы проявлений [2]:

1) мертворожденность или быстрая гибель новорожденного;
2) дыхательная недостаточность;
3) мышечные слабость и гипотония, сменяющиеся спастикой.

При повреждении в нижнешейном и верхнегрудном отделе СМ в зависимости от тяжести поражения возникают слабость, снижение мышечного тонуса, арефлексия нижних конечностей с различной вовлеченностью верхних конечностей; сегментарные нарушения чувствительности в области нижней части шеи или верхней части туловища; дыхательные расстройства, обусловленные нарушением движений диафрагмы вплоть до парадоксального дыхания или полного паралича; атония мышц живота и сфинктера ануса, мочевого пузыря [5, 7, 25–27].

Поражение верхних конечностей может отражать наличие сопутствующей травмы плечевого сплетения или повреждение клеток передних рогов СМ.

При вовлечении нейронов промежуточного столбца СМ или выходящих корешков уровня Th1, иннервирующих соответствующие симпатические ганглии, возникает синдром Горнера.

К особенностям травмы средней или верхней части шейного отдела СМ можно отнести дыхательные расстройства, иногда с необходимостью искусственной вентиляции легких (ИВЛ), поскольку иннервация диафрагмы исходит из шейных сегментов С3–С5 (в бóльшей степени С4).

Нарушения сегментарных расстройств чувствительности определяют при проверке реакции на болевое раздражение по движениям, гримасе или другой мимике [2, 30] (см. таблицу). Клиническая картина РСТ может сочетаться в некоторых случаях с проявлениями гипоксически-ишемической энцефалопатии [2, 20, 31–34].

Дальнейшая динамика заболевания может быть двоякой. Реже сохраняется клиника спинального шока, что связывают со вторичной ишемией СМ (так называемая «посттравматическая вазопатия») и дегенеративными изменениями каудальных отделов СМ [2]. Более типично обратное развитие клиники спинального шока в течение нескольких недель по мере уменьшения отека и кровоизлияний с восстановлением двигательной и рефлекторной активности: повышение глубоких рефлексов, появление знака Бабинского, изменение позы младенца (возникновение «тройной флексии») [35].

Нарушения в верхних конечностях зависят от уровня поражения. При вовлечении передних рогов СМ и плечевого сплетения руки остаются вялыми, с гипорефлексией. При поражении верхне- и/или среднешейных отделов СМ формируются спастичность и гиперрефлексия во всех конечностях. При данной локализации поражения сохраняется дыхательная недостаточность с необходимостью ИВЛ. Происходит рефлекторное опорожнение мочевого пузыря.

Возникают повышенные моторные и эмоциональные реакции на болевую сенсорную стимуляцию на уровне и выше уровня поражения. Отмечают вегетативные расстройства с широкими колебаниями температуры тела, трофические нарушения со стороны мышечно-суставного аппарата [2].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется изучить анамнез матери, течение беременности и родов, динамику состояния плода с целью выявления эндо- и экзогенных факторов риска развития РТСМ [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. К факторам риска развития РТСМ относят несоответствие головки плода и размеров таза матери, тазовое и поперечное положение плода, прием лекарственных препаратов и анестезия матери, нарушения биомеханики родов (затяжные, стремительные), чрезмерная тракция головки или туловища и/или наложение щипцов во время родов.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155111-125

Таблица. Шкала оценки боли у новорожденного
Table. DAN (Douleur Aigue du Nouveau-ne (Acute Newborn Pain)) [46, 47]

Показатель / Parameter	Характеристика / Evaluation	Баллы / Scores
Выражение лица / Facial expression	Спокойное / Quiet	0
	Хнычет, открывает и закрывает глаза / Whines with half-cycle closing and soft opening eyes	1
	Гримаса плача*: умеренная, эпизодическая / With a grimace of crying*: moderate, episodic	2
	Гримаса плача: умеренная / Crying grimace: moderate	3
	Гримаса практически постоянная / Grimace is almost constant	4
Движения конечностей / Limb movements	Спокойные, плавные движения / Calm or gentle movements	0
	Эпизодически беспокойство**, успокаивается / Occasionally anxiety**	1
	Умеренное беспокойство / Moderate anxiety	2
	Выраженное, постоянное беспокойство / Expressed, constant anxiety	3
Плач (неинтубированные) / Crying (unintubated)	Не плачет / Does not cry	0
	Периодические стоны / Periodic moans	1
	Периодический плач / Periodic crying	2
	Длительный плач, «завывания» / Prolonged crying, “howls”	3
Эквиваленты плача (интубированные) / Crying equivalents (intubated)	Не плачет / Does not cry	0
	Беспокойный взгляд / Restless gaze	1
	Жестикуляции, характерные для периодического плача / Gestures characteristic of periodic crying	2
	Жестикуляции, характерные для постоянного плача / Gestures characteristic of constant crying	3

Примечание: Каждый показатель оценивается от 0 до 4 баллов, при этом высчитывают сумму баллов по всем 4 показателям: 0 — отсутствие боли; 10–13 — выраженная боль. *Гримаса плача — зажмуривание глаз, насупливание бровей, напряжение носогубной складки; **беспокойство — педалирование, вытягивание и напряжение ног, пальцев, хаотичные движения рук, растопыривание пальцев.
Note: Each indicator is evaluated from 0 to 4 points, while calculating the sum of points for all 4 indicators: 0 is no pain, 10–13 is pronounced. *Crying grimace — squinting of the eyes, frowning of the eyebrows, tension of the nasolabial fold; **anxiety — pedaling, stretching and straining of the legs, fingers, chaotic hand movements, spreading fingers.

- Рекомендуется описать характер и динамику состояния младенца со слов матери и обслуживающего персонала с момента рождения ребенка с целью определения течения заболевания [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. См. раздел 1.2.

Первыми проявлениями РТСМ могут быть болевой синдром, спинальный шок с резким ограничением спонтанной активности, дыхательная недостаточность, вегетативные расстройства (в частности, асимметрия глаз и зрачков).

2.2. Физикальное обследование

- Новорожденному ребенку **рекомендуется** проведение визуального осмотра терапевтического с целью выявления РТСМ и определения дальнейшей тактики ведения и терапии [1, 2, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Визуальный осмотр терапевтический новорожденного с РСТ включает в себя:

- определение уровня сознания (нормальное, ступор, кома);
- реакцию на осмотр (нормальное, возбуждение, угнетение);
- осмотр черепа (наличие экстракраниальных гематом, повреждений целостности кожи, кровоподтеков, состояние швов и родничков);
- оценку состояния нервной системы: спонтанная активность, активный (поза) и пассивный мышечный тонус, глубокие рефлексы, рефлексы новорожденных, шейно-тонические и лабиринтные рефлексы, вегетативный статус, краниальную иннервацию, наличие или отсутствие тремора и судорог (особое внимание необходимо уделить подвижности, состоянию мышечного

тонуса и рефлекторной деятельности со стороны отделов плечевого, тазового поясов и шеи);
- оценку болевой чувствительности, особенно в плечевом поясе;
- определение локальных изменений по всем уровням позвоночного столба (наличие отека, геморрагических проявлений, подвижности, состояния мышечного тонуса и рефлекторной деятельности, состояния болевой чувствительности);
- осмотр кожи и видимых слизистых оболочек с оценкой степени их бледности, наличия степени желтухи, степени гидратации, выявление кожных высыпаний, геморрагических проявлений, нарушение микроциркуляции;
- перкуссия и аускультация легких и сердца, исследование пульса (особое внимание необходимо уделить характеру, ритму и глубине дыхания);
- пальпация живота;
- осмотр наружных половых органов;
- выявление видимых пороков развития, стигм дизэмбриогнеза.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Новорожденному с РТСМ без признаков дыхательной недостаточности не рекомендуется проведение дополнительных лабораторных исследований с целью уточнения характера и лечения заболевания, помимо принятых по общим рекомендациям объема неонатологической помощи [1, 2, 5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Новорожденному с РТСМ и признаками дыхательной недостаточности рекомендуется проведение исследования кислотно-основного состояния и газов крови с целью уточнения характера и лечения дыхательной недостаточности в соответствии с общим рекомендациям объема неонатологической помощи [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Новорожденному ребенку с подозрением на родовую травму спинного мозга при отсутствии очевидных факторов риска родовой травмы **рекомендуется** проведение рентгенографии шейного и грудного отделов позвоночника, ультразвукового исследования (УЗИ) СМ, компьютерной томографии (КТ) позвоночника и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника и СМ с целью дифференциального диагноза с дизрафическими изменениями, шейной арахноидальной кистой, интравертебральными, экстрамедуллярными образованиями (абсцесс, нейробластома), интрамедуллярными поражениями (сирингомиелия, гемангиобластома), костными аномалиями, нервно-мышечными заболеваниями (спинальная мышечная атрофия), определения отека, кровоизлияния, деформации СМ, исключения ассоциированных с РТСМ костных изменений [2, 5, 35, 37–55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Исследования проводятся в зависимости от уровня оснащенности медицинской организации.

Поскольку РТСМ может возникнуть и без очевидных факторов риска развития травмы (см. раздел 1.2), а клиническая симптоматика РСТ сходна с другими поражениями СМ и нервно-мышечными заболеваниями, необходима нейровизуализация шейного и грудного отделов позвоночника и СМ, при этом выбирают МРТ.

- Новорожденному ребенку с РТСМ **рекомендуется** проведение УЗИ легких с целью выявления высокого размещения диафрагмы при поражении сегментов СМ С3–С5 [2].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Исследование проводят в зависимости от возможностей медицинской организации.

Ультразвуковое исследование легких демонстрирует феномен «купола», типичный для нарушения иннервации диафрагмы вследствие поражения диафрагмального нерва. Однако поражение диафрагмального нерва может быть также следствием травматического поражения плечевого сплетения (парез Эрба-Дюшена или тотальный парез Керера), поэтому результаты УЗИ должны быть сопоставлены с данными визуализации шейного отдела позвоночника и СМ.

2.5. Иные диагностические исследования

- Новорожденному ребенку с РТСМ **рекомендуется** консультация врача-невролога с целью подтверждения диагноза и назначения адекватного лечения [1, 5, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. См. раздел 1.6.

При легких формах РТСМ неврологическая симптоматика может быть невыраженной и неспецифичной и потребовать дифференциального диагноза с транзиторными адаптационными неврологическими знаками [20, 29]. Наряду с этим РТСМ может сочетаться с проявлениями гипоксически-ишемической энцефалопатии [2, 20, 34].

- Новорожденному ребенку с РТСМ рекомендуется консультация врача-нейрохирурга с целью подтверждения диагноза и решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства [1, 5, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. См. раздел 1.6.

Экстренное нейрохирургическое вмешательство применяют в случаях экстрамедуллярного поражения, перелома или вывиха позвонков тяжелой неврологической симптоматики.

- Новорожденному ребенку с РТСМ и признаками поражения сегментов С3–С5 с дыхательной недостаточностью рекомендуется консультация врача-анестезиолога-реаниматолога с целью подтверждения диагноза и назначения адекватной респираторной терапии [1, 5, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. См. раздел 1.6.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Консервативное лечение

- Новорожденному ребенку с РТСМ с признаками поражения сегментов С3–С5 и дыхательной недостаточностью рекомендуется проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Новорожденному ребенку с РТСМ с признаками интрамедуллярного поражения **не рекомендуется** проведение медикаментозной терапии [2, 11, 12, 17, 18, 57–66].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

3.2. Хирургическое лечение

Новорожденному ребенку с родовой травмой спинного мозга с признаками экстрамедуллярного поражения, перелома или вывиха позвонков рекомендуется экстренное нейрохирургическое лечение [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

3.3. Иное лечение

Не применимо.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

- Ребенку с РТСМ без нарушения регуляции дыхания в возрасте после 1 мес. **рекомендуются** реабилитационные мероприятия в виде массажа верхней конечности медицинского, лечебной физкультуры, индивидуальных занятий при заболеваниях периферической нервной системы, физиотерапии мышц плечевых, локтевых, запястья и мелких суставов с целью восстановления функций мышц и суставов плечевого пояса [67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. В связи с разнообразием методов реабилитации, невозможностью верификации интенсивности, частоты, характера и длительности процедур доказательность их эффекта достаточно низкая.

- Ребенку с РТСМ с нарушениями регуляции дыхания **рекомендуются** домашние системы ИВЛ [68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Использование домашних систем ИВЛ при РТСМ носит описательный характер на примере единичных случаев.

- Ребенку с РТСМ со стойкими двигательными нарушениями в возрасте после 1 мес. **рекомендуется** (в зависимости от уровня оснащенности учреждения) чрескожная электронейростимуляция СМ [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Чрескожная электронейростимуляция СМ в реабилитации младенцев с РТСМ теоретически обоснована, казуистически применяется с обратной связью по электромиографии и с предварительными данными о высокой эффективности.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155111-125

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

- Для профилактики РТСМ **рекомендуется** оценка размеров таза беременной женщины и внутриутробного предлежания плода с целью выбора характера родоразрешения [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Коммментарий. См. раздел 1.2.

Для профилактики РТСМ **рекомендуется** ультразвуковое исследование и электрокардиография плода с целью ранней диагностики гиперэкстензии головки плода как фактора риска спинальной травмы [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Для профилактики РТСМ **рекомендуется** выбор рациональной медикаментозной терапии и анестезиологического пособия беременной с целью предотвращения дисфункциональных родов [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Для профилактики родовой травмы спинного мозга при нахождении плода в тазовом предлежании **рекомендуется** выбор родоразрешения кесаревым сечением [69–76].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Достоверное снижение частоты возникновения РСТ отмечено при проведении планового кесарева сечения. Относительно применения экстренного кесарева сечения нет достоверных данных [69–76].

Для профилактики родовой травмы СМ при родоразрешении **рекомендуется** предотвращение чрезмерного продольного или бокового вытяжения позвоночника или чрезмерного скручивания [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. См. раздел 1.2.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Объем и характер медицинской помощи новорожденным с РТСМ соответствует нормативным документам оказания медицинской помощи новорожденным[1] и не требует дополнительных мер за исключением состояний, указанных в разделе 1.6.

В зависимости от уровня медицинского учреждения, характера и тяжести РТСМ, помимо помощи, предусмотренной в пункте 6.1, необходима консультативная специализированная помощь врача-невролога, врача-нейрохирурга и врача-реаниматолога в соответствии с Приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 921н[2].

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Прогноз зависит от тяжести и степени поражения, подтвержденных клиническими, а также МРТ-исследованиями. При тяжелом поражении с вовлечением сегментов С3–С5 и дыхательной недостаточностью важно состояние ребенка в 24 ч и 1 мес. жизни. Неблагоприятными факторами для выживания служат отсутствие самостоятельного вдоха через сутки после рождения (лишь в 2 из 9 случаев отмечен благоприятный исход); при сохранении стойкого апноэ к концу 1 мес. все дети нуждаются в длительной ИВЛ (до 8 лет) и имеют грубые двигательные нарушения [34].

Формулировка и шифрование клинического диагноза:

P11.5 Повреждение позвоночника и спинного мозга при родовой травме.

8. ВАРИАНТ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Родовая травма спинного мозга новорожденного ребенка представляет повреждение СМ вследствие механического воздействия во время родов. Наряду с этим существует ряд факторов беременности, которые могут способствовать этой травме: нахождение ребенка в тазовом предлежании и прием матерью лекарственных препаратов, нарушающих процесс родовой деятельности.

Основное в развитии РТСМ — это растяжение и скручивание позвоночника во время родового акта.

В нетяжелой РСТ развиваются нарушения мышечного тонуса (изначально вялость, в дальнейшем скованность),

[1] Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „неонатология"» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.12.2012 № 26377).

[2] Там же.

рефлексов, возможно развитие асимметрии глазной щели и зрачка. В подобных случаях достаточно наблюдения и лечение у невролога.

При более значимом поражении возникает болевой синдром, нарушение дыхания, которые могут потребовать вмешательства нейрохирурга с проведением нейрохирургической операции. При тяжелых нарушениях дыхания необходима консультация реаниматолога и ИВЛ.

После периода новорожденности детям с РСТ рекомендуют комплекс реабилитационных мероприятий, включающих массаж, терапию движений, физиотерапию. В ряде тяжелых случаев необходима длительная ИВЛ, которая может осуществляться в амбулаторных условиях.

Далее приведен алгоритм действия врача при РТСМ у новорожденного (см. рисунок).

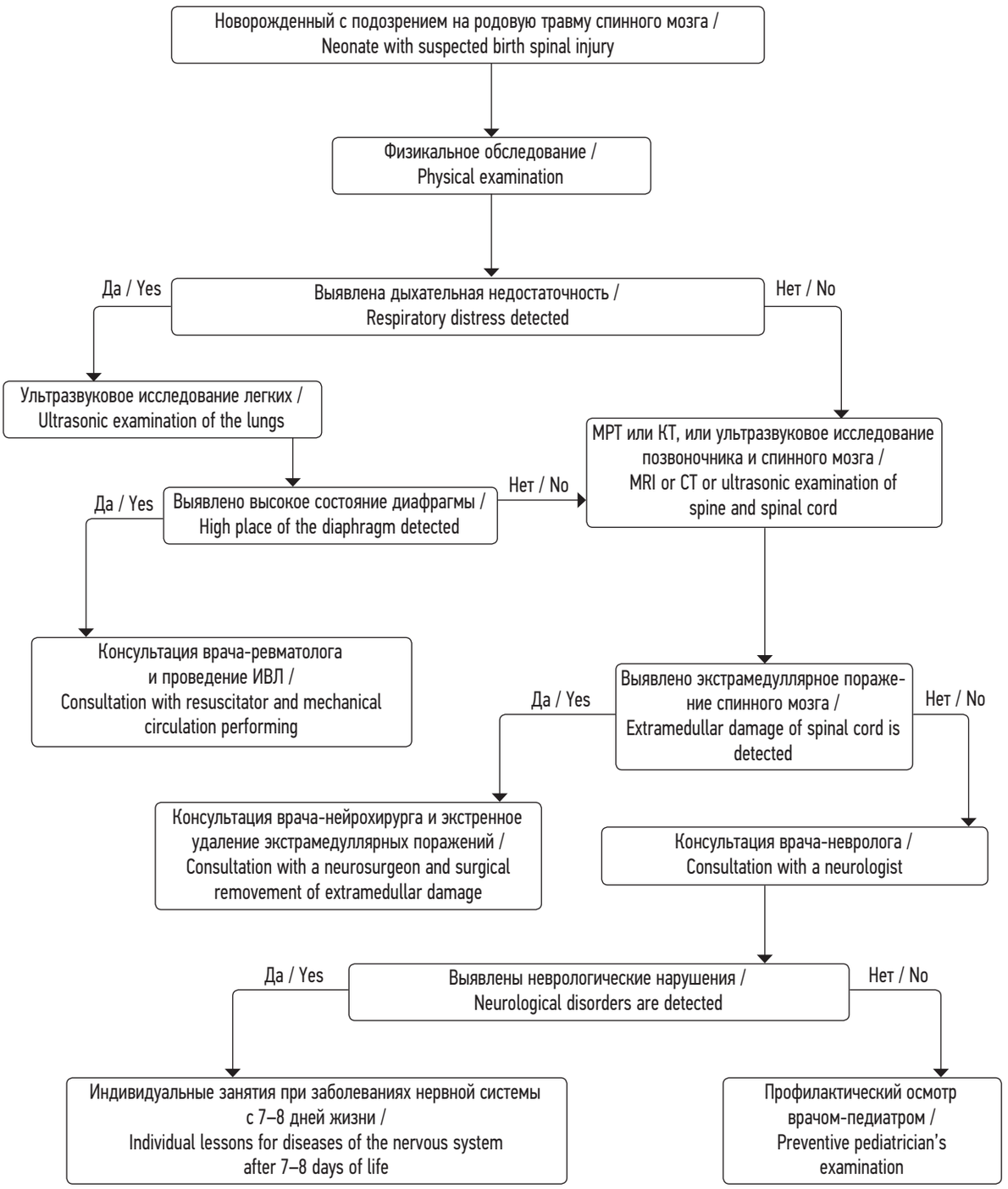


Рисунок. Алгоритм действий врача при родовой травме спинного мозга у новорожденного
Figure. Algorithm of physician's actions in neonatal birth injury of the spinal cord

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155111-125

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Родовая травма спинного мозга — повреждение СМ новорожденного вследствие механических причин во время родов. Ведущее значение в развитии повреждения СМ новорожденных занимает чрезмерное продольное или боковое вытяжение позвоночника или чрезмерное скручивание. Показатели заболеваемости РТСМ во многом зависят от критериев постановки диагноза. РТСМ классифицируют по морфологии, локализации, типу нарушений, характеру неврологических расстройств. Клиническая картина РТСМ имеет 3 основных группы проявлений и зависит от локализации и тяжести поражения: мертворожденность или быстрая гибель новорожденного; дыхательная недостаточность; мышечные слабость и гипотония, сменяющиеся спастикой. В совокупности отмечают двигательные, чувствительные (в том числе, болевой синдром), вегетативные нарушения. Динамика заболевания может быть двоякой: сохранение клиники спинального шока, но более типично обратное развитие клиники спинального шока и с восстановлением двигательной и рефлекторной активности. Наличие дыхательной недостаточности требует консультации врача-реаниматолога и решения вопроса о ИВЛ. Характер и степень структурных нарушений позвоночника и СМ подтверждают проведением КТ- и МРТ-исследований. Выявление экстрамедуллярных нарушений требует нейрохирургического вмешательства. Последующая тактика наблюдения и лечения ребенка с РТСМ заключается в верификации функциональных расстройств неврологом, назначении индивидуальных упражнений пациенту при заболеваниях периферической нервной системы и диспансерном наблюдении педиатра. Указанная последовательность врачебных мероприятий представлена в виде алгоритма действия врача (см. рисунок).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFO

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

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

Competing interests. The authors declare that he has no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Власюк В.В., Иванов Д.О. Клинические рекомендации по диагностике и лечению родовой травмы (проект). РАСПМ, 2016. 28 с.

2. Volpe J.J. El-Dib M. Perinatal trauma. Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. В кн.: Volpe's neurology of the newborn. 7th ed. / J.J. Volpe, editor. Elsevier, 2025. P. 1251–1282. doi: 10.1016/B978-0-443-10513-5.00040-1

3. Crothers B. The effect of breech extraction on the central nervous system of the fetus // Med Clin North America. 1922. Vol. 5. P. 1287–1295.

4. Crothers B. Injury of the spinal cord in breech extraction as an important cause of fetal death and paraplegia in childhood // Amer J Med Sci. 1923. Vol. 165. P. 94–99.

5. Ford F.R. Diseases of the nervous system in infancy, childhood, and adolescence. Springfield: Charles C. Thomas, 1960. doi: 10.1097/00007611-196009000-00037

6. Menticoglou S.M., Perlman M., Manning F.A. High cervical spinal cord injury in neonates delivered with forceps: Report of 15 cases // Obstet Gynecol. 1995. Vol. 86, N 4-1. P. 589–594. doi: 10.1016/0029-7844(95)00213-b

7. Rossitch E. Jr., Oakes W.J. Perinatal spinal cord injury: clinical, radiographic and pathologic features // Pediatr Neurosurg. 1992. Vol. 18, N 3. P. 149–152. doi: 10.1159/000120655

8. Tator C.H., Fehlings M.G. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms // J Neurosurg. 1991. Vol. 75, N 1. P. 15–26. doi: 10.3171/jns.1991.75.1.0015

9. Walker M.D. Acute spinal-cord injury // N Engl J Med. 1991. Vol. 324, N 26. P. 1885–1887. doi: 10.1056/NEJM199106273242608

10. Geisler F.H., Dorsey F.C., Coleman W.P. Recovery of motor function after spinal-cord injury — a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside // N Engl J Med. 1991. Vol. 324, N 26. P. 1829–1838. doi: 10.1056/NEJM199106273242601

11. Bracken M.D., Shepard M.J., Collins W.F., et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury // N Engl J Med. 1990. Vol. 322, N 20. P. 1405–1411. doi: 10.1056/NEJM199005173222001

12. Bracken M.D., Shepard M.J., Collins W.F., et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data // J Neurosurg. 1992. Vol. 76, N 1. P. 23–31. doi: 10.3171/jns.1992.76.1.0023

13. Holtz A., Gerdin B. MK 801, an N-methyl-d-aspartate channel blocker, does not improve the functional recovery nor spinal cord blood flow after spinal cord compression in rats // Acta Neurol Scand. 1991. Vol. 84, N 4. P. 334–338. doi: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04964.x

14. Demediuk P., Daly M.P., Faden A.I. Effect of impact trauma on neurotransmitter and nonneurotransmitter amino acids in rat spinal cord // J Neurochem. 1989. Vol. 52, N 5. P. 1529–1536. doi: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb09204.x
15. Faden A.I., Simon R.P. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury // Ann Neurol. 1988. Vol. 23, N 6. P. 623–626. doi: 10.1002/ana.410230618
16. Faden A.I., Lemke M., Simon R.P., Noble L.J. N-methyl-d-aspartate antagonist MK801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: Behavioral, anatomic, and neurochemical studies // J Neurotrauma. 1988. Vol. 5, N 1. P. 33–45. doi: 10.1089/neu.1988.5.33
17. Bracken M.B., Shepard M.J., Holford T.R., et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or Tirilazad Mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury // JAMA. 1997. Vol. 277, N 20. P. 1597–1604. doi: 10.1001/jama.1997.03540440031029
18. Boulland J.L., Lambert F.M., Zuchner M., et al. A neonatal mouse spinal cord injury model for assessing post-injury adaptive plasticity and human stem cell integration // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 8. ID e71701. doi: 10.1371/journal.pone.0071701
19. Witiw C.D., Fehlings M.G. Acute spinal cord injury // J Spinal Disord Tech. 2015. Vol. 28, N 6. P. 202–210. doi: 10.1097/BSD.0000000000000287
20. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Москва: МЕДПРЕССинформ, 2020. 302 с.
21. Pierson R.N. Spinal and cranial injuries of the baby in breech deliveries. A clinical and pathological study of thirty-eight cases // Surg Gynecol Obstet. 1923. Vol. 37. P. 802–810.
22. Towbin A. Spinal cord and brain stem injury at birth // Arch Pathol. 1964. Vol. 77. P. 620–632.
23. Towbin A. Latent spinal cord and brain stem injury in newborn infants // Dev Med Child Neurol. 1969. Vol. 11, N 1. P. 54–68. doi: 10.1111/j.1469-8749.1969.tb01395.x
24. Хасанов А.А., Давыдова М.А. Причины родовых травм спинного мозга плода // Казанский медицинский журнал. 1981. Т. 62, № 4. С. 27–30. doi: 10.17816/kazmj86880
25. Friede R.L. Developmental neuropathology. 2nd edit. New York: Springer-Verlag, 1989. doi: 10.1007/978-3-642-73697-1
26. Pape K.E. Developmental and maladaptive plasticity in neonatal SCI // Clin Neurol Neurosurg. 2012. Vol. 114, N 5. P. 475–482. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.01.002
27. Ramer L.M., Ramer M.S., Bradbury E.J. Restoring function after spinal cord injury: towards clinical translation of experimental strategies // Lancet Neurol. 2014. Vol. 13, N 12. P. 1241–1256. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70144-9
28. Dubowitz L.M.S., Dubowitz V., Mercuri E. The neurological assessment of the pre-term and full-term infant. В кн.: Clinics in developmental medicine. London: MacKeithPress, 1999. 155 p.
29. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. Москва: МЕДПРЕССинформ, 2021. 472 с.
30. Carbajal R., Paupe A., Hoenn E., et al. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants // Arch Pedaiatr. 1997. Vol. 4, N 7. P. 623–628. doi: 10.1016/s0929-693x(97)83360-x
31. Пальчик А.Б., Бочкарева С.А., Шабалов Н.П., и др. Боль у новорожденных и грудных детей. Методические рекомендации МЗ РФ. Санкт-Петербург, 2015. 27 с.
32. MacKinnon J.A., Perlman M., Kirpalani H., et al. Spinal cord injury at birth: diagnostic and prognostic data in twenty-two patients // J Pediatr. 1993. Vol. 122, N 3. P. 431–437. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83437-7
33. Byers R.K. Spinal-cord injuries during birth // Dev Med Child Neurol. 1975. Vol. 17, N 1. P. 103–110. doi: 10.1111/j.1469-8749.1975.tb04967.x
34. Mills J.F., Dargaville P.A., Coleman L.T., et al. Upper cervical spinal cord injury in neonates: The use of magnetic resonance imaging // J Pediatr. 2001. Vol. 138, N 1. P. 105–108. doi: 10.1067/mpd.2001.109195
35. Leventhal H.R. Birth injuries of the spinal cord // J Pediatr. 1960. Vol. 56, N 4. P. 447–453. doi: 10.1016/s0022-3476(60)80356-3
36. Кишкун А.А. Лабораторные исследования в неонатологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 592 с.
37. Ратнер А.Ю. Родовые повреждения спинного мозга у детей. Казань: Изд-во Казанского университета, 1978. 216 с.
38. Rehan V.K., Seshia M.M.K. Spinal cord birth injury-diagnostic difficulties // Arch Dis Childh. 1993. Vol. 69, N 1S. P. 92–94. doi: 10.1136/adc.69.1_spec_no.92
39. Jain L. School outcome in late preterm infants: a cause for concern // J Pediatr. 2008. Vol. 153, N 1. P. 5–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.03.001
40. Blount J., Doughty K., Tubbs R.S., et al. In utero spontaneous cervical thoracic epidural hematoma imitating spinal cord birth injury // Pediatr Neurosurg. 2004. Vol. 40, N 1. P. 23–27. doi: 10.1159/000076573
41. Berck D.J., Mussalli G.M., Manning F.A. Atraumatic fetal cervical spinal cord injury and cruciate paralysis // Obstet Gynecol. 1998. Vol. 91, N 5-2. P. 833–834. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00487-0
42. Roig M., Ballesca M., Navarro C., et al. Congenital spinal cord haemangioblastoma: another cause of spinal cord section syndrome in the newborn // J Neurol Neurosurg Psych. 1988. Vol. 51, N 8. P. 1091–1093. doi: 10.1136/jnnp.51.8.1091
43. Coulter D.M., Zhou H., Rorke-Adams L.B. Catastrophic intrauterine spinal cord injury caused by an arteriovenous malformation // J Perinatol. 2007. Vol. 27, N 3. P. 186–189. doi: 10.1038/sj.jp.7211648
44. Goetz E. Neonatal spinal cord injury after an uncomplicated vaginal delivery // Pediatr Neurol. 2010. Vol. 42, N 1. P. 69–71. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.08.006
45. Fenger-Gron J., Kock K., Nielsen R.G., et al. Spinal cord injury at birth: a hidden causative factor // Acta Paediatr. 2008. Vol. 97, N 6. P. 824–826. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00768.x
46. Morgan C., Newell S.J. Cervical spinal cord injury following cephalic presentation and delivery by Caesarean section // Dev Med Child Neurol. 2001. Vol. 43, N 4. P. 274–276. doi: 10.1017/s0012162201000512
47. Hedderly T., Chalmers S., Fox G., Hughes E. Extensive cervical spinal cord lesion with late foetal presentation // Acta Paediatrica. 2005. Vol. 94, N 2. P. 245–247. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01901.x
48. Ebinger F., Boor R., Bruhl K., Reitter B. Cervical spinal cord atrophy in the atraumatically born neonate: one form of prenatal or perinatal ischaemic insult? // Neuropediatrics. 2003. Vol. 34, N 1. P. 45–51. doi: 10.1055/s-2003-38621
49. Schaffer A.J., Avery M.E. Diseases of the newborn. Philadelphia: W.B. Saunders, 1971.
50. Babyn P.S., Chuang S.H., Daneman A., Davidson G.S. Sonographic evaluation of spinal cord birth trauma with pathologic correlation // AJR Am J Radiol. 1988. Vol. 151, N 4. P. 765–768. doi: 10.2214/ajr.151.4.763
51. Lanska M.J., Roessmann U., Wiznitzer M. Magnetic resonance imaging in cervical cord birth injury // Pediatrics. 1990. Vol. 85, N 5. P. 760–764. doi: 10.1542/peds.85.5.760

52. Simanovsky N., Stepensky P., Hiller N. The use of ultrasound for the diagnosis of spinal hemorrhage in a newborn // Pediatr Neurol. 2004. Vol. 31, N 4. P. 295–297. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.04.004
53. Barkovich A.J., Raybaud C. Pediatric neuroimaging. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
54. Dimario F.J., Wood B.P. Radiological case of the month-transsection of the spinal cord associated with breech delivery // Am J Dis Child. 1992. Vol. 146, N 3. P. 351–352. doi: 10.1001/archpedi.1992.02160150091029
55. Minami T., Ise K., Kukita J., et al. A case of neonatal spinal cord injury: magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potentials // Brain Dev. 1994. Vol. 16, N 1. P. 57–60. doi: 10.1016/0387-7604(94)90114-7
56. Реанимация новорожденных. Клинические протоколы / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Казахстан, 2023. 14 с.
57. Yilmaz T., Kaptanoglu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury // World J Orthop. 2015. Vol. 6, N 1. P. 42–55. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.42
58. Grant R.A., Quon J.L., Abbed K.M. Management of acute traumatic spinal cord injury // Curr Treat Options Neurol. 2015. Vol. 17, N 2. ID 334. doi: 10.1007/s11940-014-0334-1
59. All A.H., Gharibani P., Gupta S., et al. Early intervention for spinal cord injury with human induced pluripotent stem cells oligodendrocyte progenitors // PLoS One. 2015. Vol. 10, N 1. ID e0116933. doi: 10.1371/journal.pone.0116933
60. Stenudd M., Sabelstrom H., Frisen J. Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair // JAMA Neurol. 2015. Vol. 72, N 2. P. 235–237. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2927
61. Shin J.E., Jung K., Kim M., et al. Brain and spinal cord injury repair by implantation of human neural progenitor cells seeded onto polymer scaffolds // Exp Mol Med. 2018. Vol. 50. P. 1–18. doi: 10.1038/s12276-018-0054-9
62. Mayo J.N., Kauer S.D., Brumley M.R., Bearden S.E. Pericytes improve locomotor recovery after spinal cord injury in male and female neonatal rats // Microcirculation. 2020. Vol. 27, N 7. ID e12646. doi: 10.1111/micc.12646
63. Li Y., He X., Kawaguchi R., et al. Microglia-organized scar-free spinal cord repair in neonatal mice // Nature. 2020. Vol. 587, N 7835. P. 613–618. doi: 10.1038/s41586-020-2795-6
64. Hakim R., Zachariadis V., Sankavaram S.R., et al. Spinal cord injury induces permanent reprogramming of microglia into a disease associated state which contributes to functional recovery // J Neurosci. 2021. Vol. 41, N 40. P. 8441–8459. doi: 10.1523/ JNEUROSCI.0860-21.2021
65. Alvarez Z., Kolberg-Edelbrock A.N., Sasselli I.R., et al. Bioactive scaffolds with enhanced supramolecular motion promote recovery from spinal cord injury // Science. 2021. Vol. 374, N 6569. P. 848–856. doi: 10.1126/science.abh3602
66. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения. Москва: БИНОМ, 2008. 368 с.
67. Vialle R., Pietin-Vialle C., Vinchon M., et al. Birth-related spinal cord injuries: a multicentric review of nine cases // Childs Nerv Syst. 2008. Vol. 24, N 1. P. 79–85. doi: 10.1007/s00381-007-0437-z
68. Gilgoff R.L., Gilgoff I.S. Long-term follow-up of home mechanical ventilation in young children with spinal cord injury and neuromuscular conditions // J Pediatr. 2003. Vol. 142, N 5. P. 476–480. doi: 10.1067/mpd.2003.47
69. Lazar M.R., Salvaggio A.T. Hyperextension of the fetal head in breech presentation // Obstet Gynecol. 1959. Vol. 14, N 6. P. 198–199. doi: 10.1097/00006254-195912000-00016
70. Hellstrom B., Sallmander U. Prevention of spinal cord injury in hyperextension of the fetal head // JAMA. 1968. Vol. 204, N 12. P. 1041–1044. doi: 10.1001/jama.1968.03140250021005
71. Bhagwanani S.G., Price H.V., Laurence K.M., Ginz B. Risks and prevention of cervical cord injury in the management of breech presentation with hyperextension of the fetal head // Am J Obstet Gynecol. 1973. Vol. 115, N 8. P. 1159–1161. doi: 10.1016/0002-9378(73)90573-5
72. Bresnan M.J., Abroms I.F. Neonatal spinal cord transection secondary to intrauterine hyperextension of the neck in breech presentation // J Pediatr. 1974. Vol. 84, N 5. P. 734–737. doi: 10.1016/s0022-3476(74)80022-3
73. Daw E. Hyperextension of the head in breech presentation // Am J Obstet Gynecol. 1974. Vol. 119, N 4. P. 564–565. doi: 10.1016/0002-9378(74)90222-1
74. Caterini H., Langer A., Sama J.C. Fetal risk in hyperextension of the fetal head in breech presentation // Am J Obstet Gynecol. 1975. Vol. 123, N 6. P. 632–636. doi: 10.1016/0002-9378(75)90887-x
75. Wilcox H.L. The attitude of the fetus in breech presentation // Am J Obstet Gynecol. 1949. Vol. 58, N 3. P. 478–487. doi: 10.1016/0002-9378(49)90291-4
76. Westgren M., Grundsell H., Ingemarsson I., et al. Hyperextension of the fetal head in breech presentation: A study with long-term follow-up // Br J Obstet Gynecol. 1981. Vol. 88, N 2. P. 101–104. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb00949.x

REFERENCES

1. Vlasiuk VV, Ivanov DO. *Clinical recommendations on diagnosis and treatment of birth trauma (draft)*. RASPM; 2016. 28 p. (In Russ.)
2. Volpe JJ. El-Dib M. Perinatal trauma. Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. In: Volpe JJ, editor. *Volpe's neurology of the newborn. 7th ed.* Elsevier; 2025. P. 1251–1282. doi: 10.1016/B978-0-443-10513-5.00040-1
3. Crothers B. The effect of breech extraction on the central nervous system of the fetus. *Med Clin North America*. 1922;5:1287–1295.
4. Crothers B. Injury of the spinal cord in breech extraction as an important cause of fetal death and paraplegia in childhood. *Amer J Med Sci*. 1923;165:94–99.
5. Ford FR. *Diseases of the nervous system in infancy, childhood, and adolescence*. Springfield: Charles C. Thomas; 1960. doi: 10.1097/00007611-196009000-00037
6. Menticoglou SM, Perlman M, Manning FA. High cervical spinal cord injury in neonates delivered with forceps: Report of 15 cases. *Obstet Gynecol*. 1995;86(4-1):589–594. doi: 10.1016/0029-7844(95)00213-b
7. Rossitch E Jr, Oakes WJ. Perinatal spinal cord injury: clinical, radiographic and pathologic features. *Pediatr Neurosurg*. 1992;18(3):149–152. doi: 10.1159/000120655
8. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg*. 1991;75(1):15–26. doi: 10.3171/jns.1991.75.1.0015

9. Walker MD. Acute spinal-cord injury. *N Engl J Med*. 1991;324(26):1885–1887. doi: 10.1056/NEJM199106273242608
10. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal-cord injury — a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med*. 1991;324(26):1829–1838. doi: 10.1056/NEJM199106273242601
11. Bracken MD, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. *N Engl J Med*. 1990;322(20):1405–1411. doi: 10.1056/NEJM199005173222001
12. Bracken MD, Shepard MJ, Collins WF, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg*. 1992;76(1):23–31. doi: 10.3171/jns.1992.76.1.0023
13. Holtz A, Gerdin B. MK 801, an N-methyl-d-aspartate channel blocker, does not improve the functional recovery nor spinal cord blood flow after spinal cord compression in rats. *Acta Neurol Scand*. 1991;84(4):334–338. doi: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04964.x
14. Demediuk P, Daly MP, Faden AI. Effect of impact trauma on neurotransmitter and nonneurotransmitter amino acids in rat spinal cord. *J Neurochem*. 1989;52(5):1529–1536. doi: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb09204.x
15. Faden AI, Simon RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol*. 1988;23(6): 623–626. doi: 10.1002/ana.410230618
16. Faden AI, Lemke M, Simon RP, Noble LJ. N-methyl-d-aspartate antagonist MK801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: Behavioral, anatomic, and neurochemical studies. *J Neurotrauma*. 1988;5(1):33–45. doi: 10.1089/neu.1988.5.33
17. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or Tirilazad Mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA*. 1997;277(20):1597–1604. doi: 10.1001/jama.1997.03540440031029
18. Boulland JL, Lambert FM, Zuchner M, et al. A neonatal mouse spinal cord injury model for assessing post-injury adaptive plasticity and human stem cell integration. *PLoS One*. 2013;8(8):e71701. doi: 10.1371/journal.pone.0071701
19. Witiw CD, Fehlings MG. Acute spinal cord injury. *J Spinal Disord Tech*. 2015;28(6):202–210. doi: 10.1097/BSD.0000000000000287
20. Palchik AB, Shabalov NP. *Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns*. Moscow: MEDPRESSinform; 2020. 302 p. (In Russ.)
21. Pierson RN. Spinal and cranial injuries of the baby in breech deliveries. A clinical and pathological study of thirty-eight cases. *Surg Gynecol Obstet*. 1923;37:802–810.
22. Towbin A. Spinal cord and brain stem injury at birth. *Arch Pathol*. 1964;77:620–632.
23. Towbin A. Latent spinal cord and brain stem injury in newborn infants. *Dev Med Child Neurol*. 1969;11(1):54–68. doi: 10.1111/j.1469-8749.1969.tb01395.x
24. Khasanov A.A., Davydova M.A. Causes of birth injuries of the spinal cord of the fetus. *Kazan Medical Journal*. 1981;62(4):27–30. doi: 10.17816/kazmj86880
25. Friede RL. *Developmental neuropathology. 2nd edit*. New York: Springer-Verlag; 1989. doi: 10.1007/978-3-642-73697-1
26. Pape KE. Developmental and maladaptive plasticity in neonatal SCI. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(5):475–482. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.01.002
27. Ramer LM, Ramer MS, Bradbury EJ. Restoring function after spinal cord injury: towards clinical translation of experimental strategies. *Lancet Neurol*. 2014;13(12):1241–1256. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70144-9
28. Dubowitz LMS, Dubowitz V, Mercuri E. The neurological assessment of the pre-term and full-term infant. In: *Clinics in developmental medicine*. London: MacKeithPress; 1999. 155 p.
29. Finger AB. *Lectures on neurology of development*. Moscow: MEDPRESSinform; 2021. 472 p. (In Russ.)
30. Carbajal R, Paupe A, Hoenn E, et al. APN: evaluation behavioral scale of acute pain in newborn infants. *Arch Pedaiatr*. 1997;4(7): 623–628. doi: 10.1016/s0929-693x(97)83360-x
31. Palchik AB, Bochkareva SA, Shabalov NP, et al. *Pain in newborns and infants. Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Saint Petersburg; 2015. 27 p. (In Russ.)
32. MacKinnon JA, Perlman M, Kirpalani H, et al. Spinal cord injury at birth: diagnostic and prognostic data in twenty-two patients. *J Pediatr*. 1993;122(3):431–437. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83437-7
33. Byers RK. Spinal-cord injuries during birth. *Dev Med Child Neurol*. 1975;17(1):103–110. doi: 10.1111/j.1469-8749.1975.tb04967.x
34. Mills JF, Dargaville PA, Coleman LT, et al. Upper cervical spinal cord injury in neonates: The use of magnetic resonance imaging. *J Pediatr*. 2001;138(1):105–108. doi: 10.1067/mpd.2001.109195
35. Leventhal HR. Birth injuries of the spinal cord. *J Pediatr*. 1960;56(4):447–453. doi: 10.1016/s0022-3476(60)80356-3
36. Kishkun AA. *Laboratory studies in neonatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 592 p. (In Russ.)
37. Ratner AYu. *Birth injuries of the spinal cord in children*. Kazan: Kazan University; 1978. 216 p. (In Russ.)
38. Rehan VK, Seshia MMK. Spinal cord birth injury-diagnostic difficulties. *Arch Dis Childh*. 1993;69(1S):92–94. doi: 10.1136/adc.69.1_spec_no.92
39. Jain L. School outcome in late preterm infants: a cause for concern. *J Pediatr*. 2008;153(1):5–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.03.001
40. Blount J, Doughty K, Tubbs RS, et al. In utero spontaneous cervical thoracic epidural hematoma imitating spinal cord birth injury. *Pediatr Neurosurg*. 2004;40(1):23–27. doi: 10.1159/000076573
41. Berck DJ, Mussalli GM, Manning FA. Atraumatic fetal cervical spinal cord injury and cruciate paralysis. *Obstet Gynecol*. 1998;91(5-2): 833–834. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00487-0
42. Roig M, Ballesca M, Navarro C, et al. Congenital spinal cord haemangioblastoma: another cause of spinal cord section syndrome in the newborn. *J Neurol Neurosurg Psych*. 1988;51(8):1091–1093. doi: 10.1136/jnnp.51.8.1091
43. Coulter DM, Zhou H, Rorke-Adams LB. Catastrophic intrauterine spinal cord injury caused by an arteriovenous malformation. *J Perinatol*. 2007;27(3):186–189. doi: 10.1038/sj.jp.7211648
44. Goetz E. Neonatal spinal cord injury after an uncomplicated vaginal delivery. *Pediatr Neurol*. 2010;42(1):69–71. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.08.006
45. Fenger-Gron J, Kock K, Nielsen RG, et al. Spinal cord injury at birth: a hidden causative factor. *Acta Paediatr*. 2008;97(6):824–826. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00768.x
46. Morgan C, Newell SJ. Cervical spinal cord injury following cephalic presentation and delivery by Caesarean section. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(4):274–276. doi: 10.1017/s0012162201000512
47. Hedderly T, Chalmers S, Fox G, Hughes E. Extensive cervical spinal cord lesion with late foetal presentation. *Acta Paediatrica*. 2005;94(2):245–247. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01901.x
48. Ebinger F, Boor R, Bruhl K, Reitter B. Cervical spinal cord atrophy in the atraumatically born neonate: one form of prenatal or perinatal ischaemic insult? *Neuropediatrics*. 2003;34(1):45–51. doi: 10.1055/s-2003-38621

49. Schaffer AJ, Avery ME. *Diseases of the newborn*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1971.
50. Babyn PS, Chuang SH, Daneman A, Davidson GS. Sonographic evaluation of spinal cord birth trauma with pathologic correlation. *AJR Am J Radiol*. 1988;151(4):765–768. doi: 10.2214/ajr.151.4.763
51. Lanska MJ, Roessmann U, Wiznitzer M. Magnetic resonance imaging in cervical cord birth injury. *Pediatrics*. 1990;85(5):760–764. doi: 10.1542/peds.85.5.760
52. Simanovsky N, Stepensky P, Hiller N. The use of ultrasound for the diagnosis of spinal hemorrhage in a newborn. *Pediatr Neurol*. 2004;31(4):295–297. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.04.004
53. Barkovich AJ, Raybaud C. *Pediatric neuroimaging. 5th ed*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
54. Dimario FJ, Wood BP. Radiological case of the month-transsection of the spinal cord associated with breech delivery. *Am J Dis Child*. 1992;146(3):351–352. doi: 10.1001/archpedi.1992.02160150091029
55. Minami T, Ise K, Kukita J, et al. A case of neonatal spinal cord injury: magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potentials. *Brain Dev*. 1994;16(1):57–60. doi: 10.1016/0387-7604(94)90114-7
56. Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. *Neonatal resuscitation. Clinical protocols*. Kazakhstan; 2023. 14 p. (In Russ.)
57. Yilmaz T, Kaptanoglu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury. *World J Orthop*. 2015;6(1):42–55. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.42
58. Grant RA, Quon JL, Abbed KM. Management of acute traumatic spinal cord injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(2):334. doi: 10.1007/s11940-014-0334-1
59. All AH, Gharibani P, Gupta S, et al. Early intervention for spinal cord injury with human induced pluripotent stem cells oligodendrocyte progenitors. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116933. doi: 10.1371/journal.pone.0116933
60. Stenudd M, Sabelstrom H, Frisen J. Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):235–237. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2927
61. Shin JE, Jung K, Kim M, et al. Brain and spinal cord injury repair by implantation of human neural progenitor cells seeded onto polymer scaffolds. *Exp Mol Med*. 2018;50:1–18. doi: 10.1038/s12276-018-0054-9
62. Mayo JN, Kauer SD, Brumley MR, Bearden SE. Pericytes improve locomotor recovery after spinal cord injury in male and female neonatal rats. *Microcirculation*. 2020;27(7):e12646. doi: 10.1111/micc.12646
63. Li Y, He X, Kawaguchi R, et al. Microglia-organized scar-free spinal cord repair in neonatal mice. *Nature*. 2020;587(7835):613–618. doi: 10.1038/s41586-020-2795-6
64. Hakim R, Zachariadis V, Sankavaram SR, et al. Spinal cord injury induces permanent reprogramming of microglia into a disease associated state which contributes to functional recovery. *J Neurosci*. 2021;41(40):8441–8459. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0860-21.2021
65. Alvarez Z, Kolberg-Edelbrock AN, Sasselli IR, et al. Bioactive scaffolds with enhanced supramolecular motion promote recovery from spinal cord injury. *Science*. 2021;374(6569):848–856. doi: 10.1126/science.abh3602
66. Ratner AYu. *Neurology of newborns: acute period and late complications*. Moscow: BINOM; 2008. 368 p. (In Russ.)
67. Vialle R, Pietin-Vialle C, Vinchon M, et al. Birth-related spinal cord injuries: a multicentric review of nine cases. *Childs Nerv Syst*. 2008;24(1):79–85. doi: 10.1007/s00381-007-0437-z
68. Gilgoff RL, Gilgoff IS. Long-term follow-up of home mechanical ventilation in young children with spinal cord injury and neuromuscular conditions. *J Pediatr*. 2003;142(5):476–480. doi: 10.1067/mpd.2003.47
69. Lazar MR, Salvaggio AT. Hyperextension of the fetal head in breech presentation. *Obstet Gynecol*. 1959;14(6):198–199. doi: 10.1097/00006254-195912000-00016
70. Hellstrom B, Sallmander U. Prevention of spinal cord injury in hyperextension of the fetal head. *JAMA*. 1968;204(12):1041–1044. doi: 10.1001/jama.1968.03140250021005
71. Bhagwanani SG, Price HV, Laurence KM, Ginz B. Risks and prevention of cervical cord injury in the management of breech presentation with hyperextension of the fetal head. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;115(8):1159–1161. doi: 10.1016/0002-9378(73)90573-5
72. Bresnan MJ, Abroms IF. Neonatal spinal cord transection secondary to intrauterine hyperextension of the neck in breech presentation. *J Pediatr*. 1974;84(5):734–737. doi: 10.1016/s0022-3476(74)80022-3
73. Daw E. Hyperextension of the head in breech presentation. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;119(4):564–565. doi: 10.1016/0002-9378(74)90222-1
74. Caterini H, Langer A, Sama JC. Fetal risk in hyperextension of the fetal head in breech presentation. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;123(6):632–636. doi: 10.1016/0002-9378(75)90887-x
75. Wilcox HL. The attitude of the fetus in breech presentation. *Am J Obstet Gynecol*. 1949;58(3):478–487. doi: 10.1016/0002-9378(49)90291-4
76. Westgren M, Grundsell H, Ingemarsson I, et al. Hyperextension of the fetal head in breech presentation: A study with long-term follow-up. *Br J Obstet Gynecol*. 1981;88(2):101–104. doi: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb00949.x

ОБ АВТОРАХ

Александр Бейнусович Пальчик, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0000-0001-9073-1445; eLibrary SPIN: 1410-4035;
e-mail: xander57@mail.ru

AUTHORS' INFO

Alexander B. Palchik, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9073-1445;
eLibrary SPIN: 1410-4035; e-mail: xander57@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

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

Мария Юрьевна Фомина, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6244-9450; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Андрей Евстахиевич Понятишин, 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; ORCID: 0009-0009-9154-6781; eLibrary SPIN: 5000-2299; e-mail: aponyat@mail.ru

Алексей Владимирович Минин, 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; eLibrary SPIN: 4533-1166; e-mail: alexey_minin@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Dmitry O. Ivanov,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

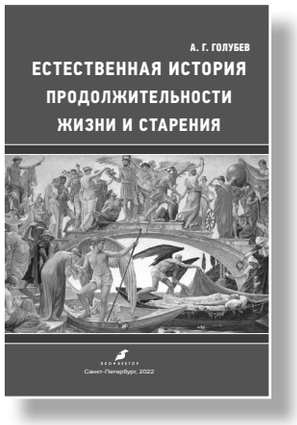
Maria Yu. Fomina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6244-9450; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Andrey E. Ponyatishin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0009-9154-6781; eLibrary SPIN: 5000-2299; e-mail: aponyat@mail.ru

Aleksey V. Minin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 4533-1166; e-mail: alexey_minin@mail.ru

ЭКО • ВЕКТОР

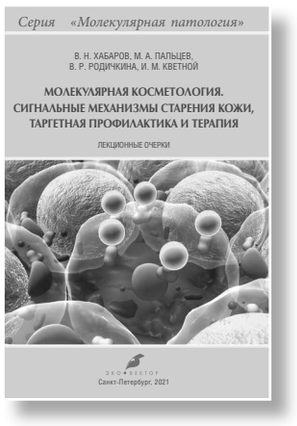
Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



А. Г. Голубев

Естественная история продолжительности жизни и старения (2022)

Это третье издание книги, названной в первом издании 2008 года «Биология продолжительности жизни и старения». Новое название лучше соответствует результатам радикальной переработки с учетом прогресса в биологии за последнее десятилетие. Но в основе все равно лежит курс лекций для магистров по специальности «Общественное здравоохранение», который читался на биолого-почвенном факультете Санкт-Петербургского университета. Слушатели имели разные базовые биологические или медицинские специальности. Медикам надо было напоминать основы биохимии в соответствующем ракурсе, биохимиков — знакомить с болезнями пожилого возраста; тем и другим показывать особенности физиологии нейронов, важные для развития возрастных неврологических расстройств, и т. д. Без данных о молекулярных основах экспрессии генов и клеточной дифференцировки и пролиферации невозможно понимать, например, значение теломер в старении. Исследования принципов перераспределения ресурсов организма с анаболизма и размножения на самосохранение, которые сохранились в эволюции от одноклеточных до человека, идут параллельно с расшифровкой механизмов регуляции генов, от которых зависят эти балансы. Говорить о патогенезе возрастных умственных нарушений невозможно без учета особенностей формирования третичной структуры белков, важных для образования амилоидных фибрилл. Особое внимание уделяется количественным аспектам: не только «что и как», но и «сколько и почем», не просто «больше» или «меньше», но насколько это так. Ключевые положения иллюстрированы более чем сотней рисунков и схем. Издание нацелено на то, чтобы читатель мог ориентироваться в море текущей информации по геронтологии, избегая как скоропалительных выводов и спекуляций, так и неадекватности самым последним достижениям биологии, не отраженным в традиционных учебных курсах. Оно может быть полезным для читателей практического любого уровня подготовки, не только биологам и медикам. Поскольку акцент сделан не на описании частных проявлений старения, а на их основах, это — не справочник по геронтологии, а скорее путеводитель по общей биологии в геронтологическом аспекте.



В. Н. Хабаров, М. А. Пальцев, В. Р. Родичкина, И. М. Кветной

Молекулярная косметология. Сигнальные механизмы старения кожи, таргетная профилактика и терапия (2021)

Монография посвящена инновационному научно-практическому направлению современной биомедицины — молекулярной косметологии, целями которой являются изучение и разработка молекулярно-клеточных подходов для поддержания структурно-функциональной организации кожи в здоровом и эстетически красивом состоянии на протяжении всей жизни человека. В издании проанализированы современные представления о том, что именно разработка и применение различных дерматокосметологических препаратов и процедур, основанных на молекулярном изучении роли биологически активных сигнальных молекул, синтезируемых клетками кожи, открывает новые многообещающие перспективы для продления периода «красивого долголетия». Книга иллюстрирована информативными микрофотографиями и рисунками. Монография может быть адресована широкому кругу врачей — дерматологам, косметологам, эндокринологам, биохимикам, патологам, а также исследователям — биологам и студентам медицинских и биологических специальностей.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155127-137

Кефалогематома при родовой травме (Проект клинических рекомендаций)

Д.О. Иванов, А.Б. Пальчик, М.Ю. Фомина, А.Е. Понятишин, А.В. Минин

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

АННОТАЦИЯ

Кефалогематома представляет собой ограниченную твердую, напряженную область кровоизлияния, лежащую над костями черепа, ограниченную его швами, — субпериостальное кровоизлияние. Факторы риска формирования кефалогематомы можно разделить на три основные группы: материнские, родовые и плодовые. К материнским факторам относят возраст женщины (до 16 лет и старше 35 лет), аномалии таза, хронические заболевания матери. Родовые факторы риска включают состояние родовых путей матери, метод родоразрешения, затяжные и быстрые роды, маловодие, применение акушерских пособий. К плодовым факторам риска относят недоношенность, переношенность, тазовое или ягодичное предлежание, аномалии развития, большой размер головки и макросомию. Кефалогематома встречается примерно в 0,2–4,0 % живорождений; среди недоношенных детей заболеваемость составляет 20 %. Кефалогематому относят к категории экстракраниальных образований наряду с *caput succedaneum* (родовой опухолью), подапоневротическим кровоизлиянием и может быть очаговой и распространенной. Формирование кефалогематомы обычно происходит в течение первых трех суток жизни новорожденного, и ее локализация может быть на любой кости свода черепа. Резорбция кефалогематомы начинается к 10–14-м суткам жизни. При больших кровоизлияниях в ряде случаев развиваются гипотония, анемия, желтуха, неврологическая симптоматика возникает обычно при сочетании кефалогематомы с внутричерепным кровоизлиянием. Осложнениями кефалогематомы служат инфицирование и оссификация. Наряду с визуальным осмотром и ежедневным измерением размеров кровоизлияния с оценкой его плотности, подвижности, болезненности новорожденному рекомендуется проведение нейросонографии и/или рентгенографии всего черепа в одной или более проекциях для исключения переломов костей черепа и нейросонографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга для исключения внутричерепного кровоизлияния, а также консультация врача-невролога при подозрении и/или подтверждении внутричерепного кровоизлияния, а также при изменении неврологического статуса. Лечение заключается в повторных приемах врача-педиатра и хирургическом вмешательстве при нагноении кефалогематомы, при наличии внутричерепного кровоизлияния рекомендовано консервативное или оперативное лечение внутричерепного кровоизлияния.

Ключевые слова: новорожденный; родовая травма; кефалогематома.

Как цитировать

Иванов Д.О., Пальчик А.Б., Фомина М.Ю., Понятишин А.Е., Минин А.В. Кефалогематома при родовой травме (Проект клинических рекомендаций) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 5. С. 127–137. DOI: https://doi.org/10.17816/PED155127-137

Рукопись получена: 22.08.2024 **Рукопись одобрена:** 25.09.2024 **Опубликована online:** 30.10.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155127-137

Cephalhaematoma due to birth injury (Draft of the clinical recommendations)

Dmitry O. Ivanov, Alexander B. Palchik, Maria Yu. Fomina, Andrey E. Ponyatishin, Aleksey V. Minin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

ABSTRACT

Cephalhematoma is a limited, hard, tense area of hemorrhage overlying the cranial bones, bounded by its sutures, and is subperiosteal. Risk factors for cephalhematoma formation can be divided into three main groups: maternal, birth, and fetal. Maternal factors include the woman's age (under 16 and over 35 years), pelvic abnormalities, and chronic maternal diseases. Birth risk factors include the state of the mother's birth canal, the method of delivery, prolonged and rapid labor, oligohydramnios, and the use of obstetric aids. Fetal risk factors include prematurity, postmaturity, breech or breech presentation, developmental abnormalities, large head size, and macrosomia. Cephalhematoma occurs in approximately 0.2 to 4.0% of live births; among premature infants, the incidence is 20%. Cephalhematoma is classified as an extracranial formation along with *caput succedaneum* (birth tumor), subgaleal hemorrhage and can be focal and widespread. Cephalhematoma usually forms during the first three days of a newborn's life and can be localized on any bone of the cranial vault. Cephalhematoma resorption begins by the 10^{th} to 14^{th} day of life. In case of large hemorrhages, hypotension, anemia, jaundice develop in some cases, neurological symptoms usually occur when cephalhematoma is combined with intracranial hemorrhage. Complications of cephalhematoma include infection and ossification. Along with visual examination and daily measurement of the hemorrhage size with assessment of its density, mobility, and painfulness, the newborn is recommended to undergo neurosonography and/or radiography of the entire skull in one or more projections to exclude skull bone fractures and neurosonography, computed tomography or magnetic resonance imaging of the brain to exclude intracranial hemorrhage, as well as consultation with a neurologist if intracranial hemorrhage is suspected and/or confirmed, as well as if the neurological status changes. Treatment consists of repeated visits to a pediatrician and surgical intervention in case of cephalhematoma suppuration; in the presence of intracranial hemorrhage, conservative or surgical treatment of intracranial hemorrhage is recommended.

Keywords: neonate; birth injury; cephalhaematoma.

To cite this article

Ivanov DO, Palchik AB, Fomina MYu, Ponyatishin AE, Minin AV. Cephalhaematoma due to birth injury (Draft of the clinical recommendations). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(5):127–137. DOI: https://doi.org/10.17816/PED155127-137

Received: 22.08.2024 **Accepted:** 25.09.2024 **Published online:** 30.10.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Родовая травма — это повреждение органов вследствие механических причин во время родов [1].

Кефалогематома (КГ) представляет собой ограниченную твердую, напряженную область кровоизлияния, лежащую над костями черепа, ограниченную его швами, — субпериостальное кровоизлияние [1, 2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Факторы риска формирования КГ можно разделить на 3 основные группы: материнские, родовые и плодовые [3, 4].

К материнским факторам относят возраст женщины (до 16 лет и старше 35 лет), аномалии таза, хронические заболевания матери [4–9]. Чаще КГ отмечают при родах от первой беременности и первородящих женщин, а также у женщин с инфантилизмом [3, 4, 8, 9]. Недостаточно контролируемый сахарный диабет у женщины — одна из основных причин макросомии плода и возможного развития КГ [4, 9]. Назначение антикоагулянтов и антиагрегантов беременным женщинам влияет на механизм свертывания крови у плода и может тем самым способствовать формированию КГ [4, 9, 10].

Родовые факторы риска включают состояние родовых путей матери, метод родоразрешения, затяжные и быстрые роды, маловодие, применение акушерских пособий [2, 3–6, 10–14]. КГ чаще регистрируют у детей, рожденных через естественные родовые пути [3, 10, 14]. Частота развития КГ связана с квалификацией и навыками медицинского персонала, оказывающего пособие в родах [2, 3, 6, 8, 12, 13].

Инструментальные роды повышают вероятность развития КГ: применение щипцов от 4,3 до 9,5 %, вакуум-экстракции — до 10 % [1,2, 15–17]. Использование вакуумной экстракции и акушерских щипцов приводит к увеличению риска развития КГ в 3–4 раза [3, 18–24].

К плодовым (фетальным) факторам риска относят недоношенность, переношенность, тазовое или ягодичное предлежание, аномалии развития, большой размер головки и макросомию [1–3, 5, 6, 8, 12–14]. КГ чаще регистрируют у мальчиков [4, 9, 11]. Вес ребенка 4,0–4,5 кг при рождении связан с двукратным увеличением риска родовой травмы. Этот риск увеличивается в 3 раза, если вес при рождении составляет от 4,5–5,0 кг, и более чем в 4,5 раза, если новорожденный весит более 5 кг [3, 8].

Кефалогематома может быть одним из клинических проявлений геморрагической болезни новорожденных детей, тромбопатии, гемофилий А, В и С, гипофибриногенемии, афибриногениемии и дисфибриногенемии, а также других наследственных коагулопатий [2, 4–7, 9, 19, 20].

В 30–32 % случаев КГ может сформироваться и вне связи с предрасполагающими факторами [5, 7, 9, 12–14, 21]. КГ возникает вследствие механического воздействия, и в подавляющем большинстве случаев это следствие травматического поражения.

Основными причинами КГ служат акушерские факторы, связанные с соответствием размеров черепа и родовых путей, а также инструментальное вмешательство, что приводит к смене плотного прилегания подкожных структур к надкостнице отделением надкостницы от кости под влиянием внешне действующих сил.

Кефалогематома — кровоизлияние субпериостальное. Поднадкостничное расположение объясняет удержание гематомы черепными швами [1]. При сильном сдавлении костей черепа во время прохождения головки по родовому каналу происходит сдвиг надкостницы и ее отслойка. Это приводит к повреждению и/или разрыву кровеносных сосудов, вследствие чего накапливается кровь в поднадкостничном пространстве [5–7, 22]. Возможна отслойка надкостницы при выраженной конфигурации головки, а также при использовании акушерских щипцов и вакуум-экстракции [3, 6, 9, 14]. Поскольку кровотечение возникает в ограниченном поднадкостничном пространстве, при увеличении объема КГ кровеносные сосуды сдавливаются, что способствует самостоятельной остановке кровотечения [4–6].

В 10 % случаев возникает подлежащий, чаще линейный, перелом кости. У 30 % новорожденных КГ сочетается с внутричерепным кровоизлиянием [1, 8, 23].

Наиболее частый очаг для локализации КГ — это одностороннее расположение над теменной костью. Редко встречается затылочная КГ, которая из-за удержания лямбдовидными швами может имитировать затылочный энцефалоцеле [1].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Кефалогематома встречается примерно в 0,2–4,0 % живорождений без тенденций к изменению в выявляемости [10, 13, 14, 24–27]. Среди недоношенных детей заболеваемость составляет 20 % [1].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

P12.0. Кефалогематома при родовой травме.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155127-137

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

КГ относят к категории экстракраниальных образований наряду с *caput succedaneum* (родовой опухолью), подапоневротическим кровоизлиянием [1]. КГ может быть очаговой (поднадкостничное возвышение различных размеров) и распространенной (захватывающей одну кость черепа) [28].

По размеру КГ разделяют на малые, или I степени (размер до 4 см), средние, или II степени (от 4,1 до 8 см) и большие, или III степени (размер более 8,1 см), по максимальному диаметру кровоизлияния [5, 6, 9, 20, 24].

По локализации различают односторонние и двусторонние КГ [5, 6, 9, 20, 24].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Формирование КГ обычно происходит в течение первых трех суток жизни новорожденного, непосредственно после рождения его трудно дифференцировать с родовой опухолью [5, 6, 7, 19, 26].

Локализация КГ может быть на любой кости свода черепа [5, 6, 7, 11, 19]. До 88 % случаев КГ располагается в области теменных костей, до 12 % — затылочных, изредка — височных [7, 11, 13, 24]. На односторонние приходится 89 % гематом, на двухсторонние (как правило, в области теменных костей) — 11 %. [9].

Кровоизлияние, как правило, округлой или овальной формы, с четко определяемыми границами, плотной, упругой, напряженной консистенции, не пульсирующее, безболезненное, не переходящее на соседнюю кость. Кожные покровы над КГ чаще не изменены, иногда возможны петехии [5–7, 11, 13, 18, 22, 26]. Увеличение размеров гематомы происходит в течение трех суток [3, 5, 6, 8, 11, 19].

По объему чаще встречаются КГ II степени (до 65 %), реже регистрируются КГ I степени (до 25 %) и III степени (до 10 %) [5, 6, 9, 20, 24].

Резорбция КГ начинается к 10–14-м суткам жизни. С началом резорбции центр ее становится несколько утопленным, а по краям кровоизлияния начинает образовываться плотный валик [5, 6, 8, 11, 19, 24].

Полная резорбция большинства кровоизлияний наступает к 6–8-й неделе жизни ребенка. В 2–5 % случаев резорбция КГ не происходит, и могут возникать осложнения в виде инфицирования и оссификации (кальцинация) [5, 6, 24–26].

При больших кровоизлияниях в ряде случаев развиваются гипотония, анемия, желтуха [5–7]. Неврологическая симптоматика возникает обычно при сочетании КГ с внутричерепным кровоизлиянием [1]. Гипербилирубинемию выявляют в 11 % случаев [9].

Факторами риска инфицирования КГ служат длительный безводный период, инструментальные пособия в родах, ссадины и повреждения кожных покровов на голове, бактериемия, применение электродов при внутриутробном мониторинге [28–30].

Первичная инфекция возникает в результате повреждения кожных покровов в области головы; вторичная инфекция — вследствие бактериемии, сепсиса, менингита [29]. Основные патогенные агенты инфицирования КГ: кишечная палочка, золотистый стафилококк, клебсиелла, протей [3, 29–31].

К местным изменениям при этом осложнении относят изменения кожных покровов, эритему, флуктуацию, болезненность, гнойное отделяемое [5, 6, 29–31].

Системные признаки КГ: беспокойство, раздражительность, возможны вялость, нарушения терморегуляции, нарушение пищевого поведения, нарастание желтухи и бледности [29, 30]. Может быть лейкоцитоз и повышение уровня С-реактивного белка [30]. Инфицирование КГ может привести к развитию сепсиса, менингита, остеомиелита и смерти [3, 29–31]. При нагноении КГ менингит развивается у 26 % детей, сепсис у 42 % [29]. Показатели смертности при развитии сепсиса составляют 35,7 % [31].

Основные методы лечения нагноившегося поднадкостничного кровоизлияния — аспирация и дренирование, а также назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности возбудителя [29–31].

Оссификация (окостенение, обызвествление, кальцинация) КГ встречается в 2–5 % случаев [13, 20, 22, 26]. Окостенение деформирует свод черепа, изменяя его форму и вызывая асимметрию [5, 11, 14, 21, 22, 26]. Выделяют 2 типа кальцинации: 1-й тип заключается в сохранении формы внутренней пластинки кости и отсутствии вдавления в полость черепа и чаще встречается при небольших гематомах; 2-й тип подразумевает вдавление внутренней пластинки в полость черепа и чаще развивается при крупных кровоизлияниях [1, 22, 26]. Первый тип оссификации требует поднадкостничного удаления; 2-й тип — краниопластики [22, 26].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** изучить анамнез матери, течение беременности и родов, динамику состояния новорожденного ребенка с целью выявления материнских, родовых и плодовых факторов риска развития КГ [1, 2, 5–7, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** описать динамику состояния младенца со слов матери и обслуживающего персонала с момента рождения ребенка, а при отсроченном дебюте — сроки и характер ухудшения состояния с целью определения течения заболевания [1, 2, 5–7, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. См. раздел 1.2.

2.2. Физикальное обследование

- Новорожденному ребенку **рекомендуется** проведение визуального терапевтического осмотра с целью выявления КГ и определения дальнейшей тактики терапии (см. раздел 1.6) [1, 2, 5–7, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий. Визуальный осмотр терапевтический новорожденного с КГ включает в себя:

- определение уровня сознания (нормальное, ступор, кома);
- реакцию на осмотр (нормальное, возбуждение, угнетение);
- осмотр черепа (наличие экстракраниальных гематом, повреждений целостности кожи, кровоподтеков, состояние швов и родничков);
- оценку состояния центральной нервной системы — спонтанная активность, активный (поза) и пассивный мышечный тонус, глубокие рефлексы, рефлексы новорожденных, шейно-тонический и лабиринтный рефлексы, вегетативный статус, краниальную иннервацию, наличие или отсутствие тремора и судорог;
- осмотр кожи и видимых слизистых оболочек с оценкой степени их бледности, наличия степени желтухи, степени гидратации, выявление кожных высыпаний, геморрагических проявлений, нарушение микроциркуляции;
- перкуссия и аускультация легких и сердца, исследование пульса;
- пальпация живота;
- осмотр наружных половых органов;
- выявление видимых пороков развития, стигм дизэмбриогенеза.

- Новорожденному ребенку для оценки динамики КГ **рекомендуется** ежедневное измерение размеров кровоизлияния с оценкой его плотности, подвижности, болезненности [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Новорожденные с КГ в неосложненных случаях не нуждаются в лабораторных диагностических исследованиях [1, 2, 5–7, 11, 13, 19].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Новорожденному ребенку с КГ **рекомендуется** проведение нейросонографии и/или рентгенографии всего черепа в одной или более проекциях для исключения переломов костей черепа [32, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5) для нейросонографии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3) для рентгенографии черепа.

Комментарий. Объем исследования зависит от уровня оснащенности медицинского учреждения.

- Новорожденному ребенку с КГ **рекомендуется** (в зависимости от уровня оснащенности медицинского учреждения) проведение нейросонографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга для исключения внутричерепного кровоизлияния [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5) для нейросонографии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5) для КТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5) для МРТ.

Комментарий. Объем исследования зависит от уровня оснащенности медицинского учреждения.

2.5. Иные диагностические исследования

- Новорожденному ребенку с КГ **рекомендуется** консультация врача-невролога при подозрении и/или подтверждении внутричерепного кровоизлияния, а также при изменении неврологического статуса [1, 2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. См. раздел 1.6.

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Консервативное лечение

- Новорожденному с КГ **рекомендованы** только повторные приемы врача-педиатра, так как для большинства КГ характерна самостоятельная резорбция и полное разрешение в течение нескольких недель или месяцев [1, 2, 5–7, 11, 13, 19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155127-137

3.2. Хирургическое лечение

- Новорожденному **не рекомендована** пункция КГ вследствие высокого риска возникновения тяжелых инфекционных осложнений [5–7, 11, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Новорожденному **не рекомендована** аспирация гематом, которая может способствовать возникновению повторных кровотечений [5–7, 11, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Новорожденному с КГ **рекомендовано** хирургическое вмешательство только при нагноении КГ с целью его удаления [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- Новорожденному с КГ при наличии внутричерепного кровоизлияния **рекомендовано** консервативное или оперативное лечение внутричерепного кровоизлияния с целью его удаления [34–38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.3. Иное лечение

Не применимо.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Не применимо.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Профилактика формирования КГ у новорожденного заключается в снижении возможности возникновения и влияния факторов риска и относится к категории первичной профилактики.

- **Рекомендуется** соответствующее ведение беременности у юных женщин и женщин с инфантилизмом, с сахарным диабетом, осторожное назначение антитромботических средств (код АТХ B01A) [1, 2, 4, 8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** контроль состояния родовых путей роженицы, маловодия, темпов и механики родов, использования инструментальных родов с повышением профессиональной квалификации проводящего роды персонала [1, 2, 4, 8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- **Рекомендуется** профилактика недоношенности и переношенности, корректное ведение беременности и проведение родов при нахождении плода в ягодичном и тазовых предлежаниях, своевременная диагностика и коррекция коагулопатий у плода и новорожденного [1, 2, 4, 8, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Объем и характер медицинской помощи новорожденным с КГ соответствует нормативным документам оказания медицинской помощи новорожденным (Порядок оказания медицинской помощи по профилю «неонатология»)* и не требует дополнительных мер, за исключением состояний, указанных в разделе 1.6.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Исход КГ новорожденных определяется причиной и механизмом развития кровоизлияния, ее объемом, наличием или отсутствием повреждения черепа и сопутствующего внутричерепного кровоизлияния, формированием оссификации и инфицирования гематомы, сопутствующими анемией, гипербилирубинемией, нарушениями гемостаза (см. раздел 1.6).

В подавляющем большинстве случаев прогноз благоприятный без врачебного вмешательства, которое необходимо только в случаях указанных осложнений [1, 2].

Формулировка и шифрование клинического диагноза:

Родовая травма волосистой части головы: кефалогематома (указать локализацию: например, левой теменной кости). Шифр МКБ10: P12.0

* Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология»» (зарегистрировано в Минюсте России 25.12.2012 № 26377).

8. ВАРИАНТ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Кефалогематома новорожденного — понятие отражающее возникновение кровоизлияния волосистой части головы новорожденного под надкостницу (мягкую оболочку кости).

Факторами, способствующими развитию КГ, могут послужить различные состояния и болезни беременной женщины (первородящая, избыточный вес тела, сахарный диабет, нарушения свертываемости крови), особенности течения родов, состояния и болезни плода и новорожденного (нахождение в затылочном или ягодичном предлежании, недоношенность и переношенность, нарушения свертываемости крови). В трети случаев КГ возникает без установленных причин.

При отсутствии осложнений КГ новорожденного не вызывает нарушений в состоянии младенца, не требует врачебного вмешательства, течет благоприятно и не оставляет последствий для здоровья и развития ребенка. В редких случаях осложненного течения (инфицирование, окостенение), сочетания с переломом костей черепа или внутричерепного кровоизлияния, возникновения кровотечений, анемии или желтухи, требуется наблюдение и лечение неонатолога и врачей-специалистов в зависимости от характера осложнения, назначение соответствующих дополнительных методов исследования.

Алгоритм действия врача представлен на рисунке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кефалогематома представляет собой ограниченную твердую, напряженную область кровоизлияния, лежащую над костями черепа, ограниченную его швами, — субпериостальное кровоизлияние. Известны три основные

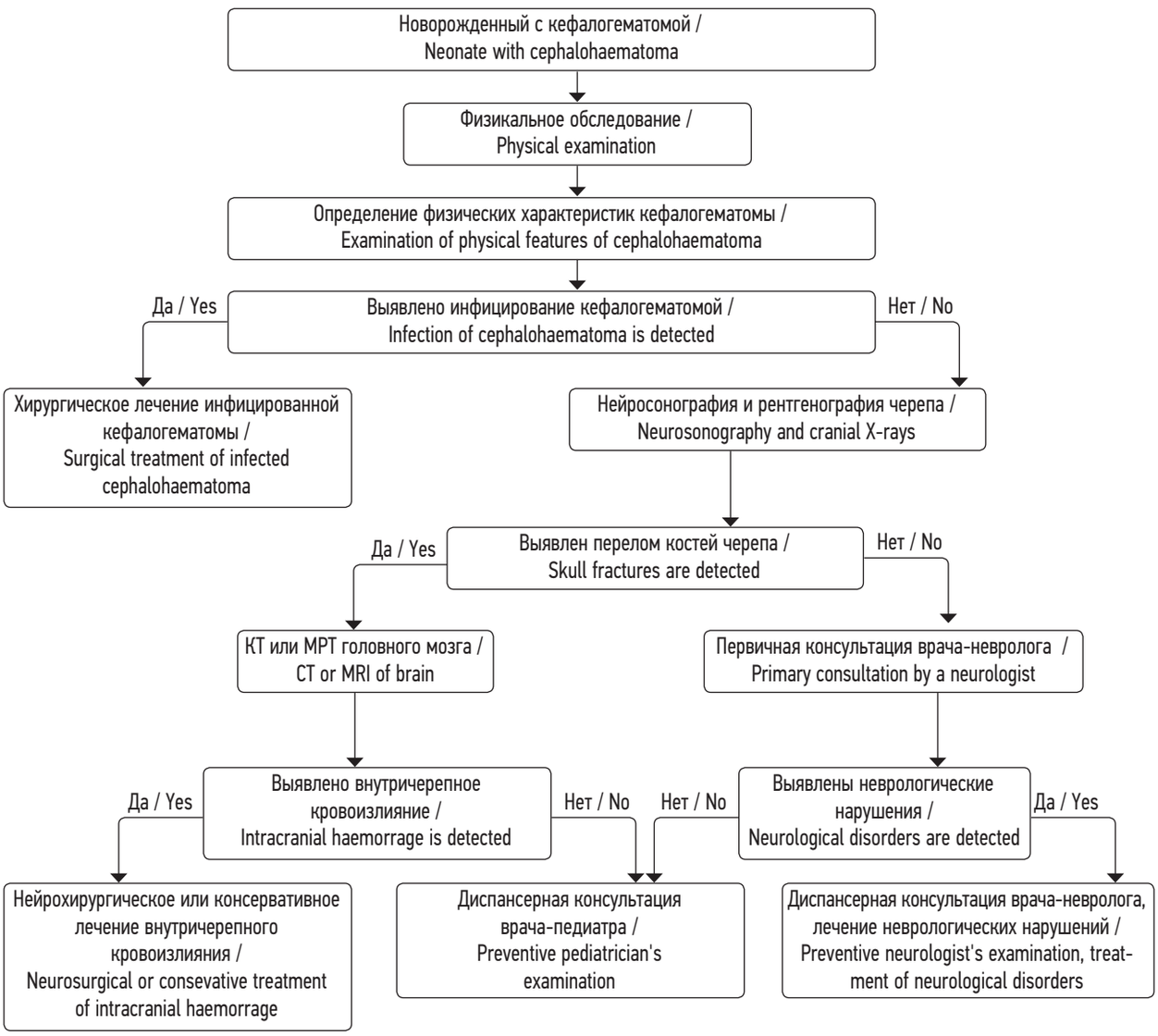


Рисунок. Алгоритм действий врача
Figure. Physician's action algorithm

DOI: https://doi.org/10.17816/PED155127-137

группы факторов риска формирования КГ: материнские, родовые и плодовые (фетальные). Такие гематомы возникают вследствие механического воздействия, и в подавляющем большинстве случаев это следствие травматического поражения. Инструментальные роды повышают вероятность развития КГ.

Кефалогематомы различают по распространенности, размерам и локализации. Формирование гематомы обычно происходит в течение первых трех суток жизни новорожденного, резорбция начинается к 10–14-м суткам жизни. В ряде случаев у детей развиваются гипотония, анемия, желтуха. Возможны сочетание КГ с внутричерепными кровоизлияниями, а также инфицирование и оссификация гематомы. В связи с особенностями течения КГ необходимы физикальный осмотр и исключение инфицирования гематомы, а в случае наличия нагноения — хирургическое удаление.

Ультразвуковое исследование или рентгенография костей черепа позволяют определить наличие переломов костей черепа, а при их наличии возникает необходимость в КТ и МРТ головного мозга. При обнаружении внутричерепных кровоизлияний решается вопрос о хирургическом или консервативном лечении. Наличие неврологических расстройств требует диспансерного наблюдения врача-невролога. Указанная последовательность врачебных мероприятий представлена в виде алгоритма действия врача.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFO

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

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

Competing interests. The authors declare that he has no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Volpe J.J., El-Dib M. Perinatal trauma. Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. В кн.: Volpe's neurology of the newborn, 7th edit. / J.J. Volpe, editor. Elsevier, 2025. P. 1251–1282. doi: 10.1016/B978-0-443-10513-5.00040-1

2. Киосов А.Ф. Кефалогематомы у детей // Лечащий врач. 2019. № 10. С. 52–55. EDN: ISPLBL

3. Ojumah N., Ramdhan R.C., Wilson C., et al. Neurological neonatal birth injuries: A literature review // Cureus. 2017. Vol. 9, N 12. ID e1938. doi: 10.7759/cureus.1938

4. Баринов С.В., Шамина И.В., Чуловский Ю.И., и др. Факторы риска и причины развития кефалогематом в современных условиях // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. № 1. С. 47–49. EDN: QBFVHF

5. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 896 с.

6. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2 т. Т. 1: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 704 с.

7. Власюк В.В., Иванов Д.О. Клинические рекомендации по диагностике и лечению родовой травмы (проект). РАСПМ, 2016. 28 с.

8. Akangire G., Carter B. Birth injuries in neonates // Pediatr Rev. 2016. Vol. 37, N 11. P. 451–462. doi: 10.1542/pir.2015-0125

9. Баринов С.В., Шамина И.В., Чернакова Е.В., и др. Факторы риска формирования кефалогематом у новорожденных: осложнения гестационного периода, оценка нервно-психического развития детей первого года жизни // Национальные проекты России. 2014. № 2. С. 181–185.

10. Перцева Г.М., Борщева А.А. Кефалогематома. Поиск факторов, провоцирующих ее появление // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 2. С. 120–123. EDN: YMXTBF

11. Carvalho F., Medeiros I., Correa F., et al. Hard cranial mass: cephalohematoma? // J Pediatr Neonatal Individ Med. 2019. Vol. 8, N 1. ID e080107. doi: 10.7363/080107

12. Borna H., Borna S., Mohseni S.M., Bager Akhavi Rad S.M. Incidence of and risk factors for birth trauma in Iran // Taiwan J Obstet Gynecol. 2010. Vol. 49, N 2. P. 170–173. doi: 10.1016/S1028-4559(10)60036-8

13. Nabavizadeh S.A., Bilaniuk L.T., Feygin T., et al. CT and MRI of pediatric skull lesions with fluid-fluid levels // Am J Neuroradiol. 2014. Vol. 35, N 3. P. 604–608. doi: 10.3174/ajnr.A3712

14. O'Brien W.T., Care M.M., Leach J.L. Pediatric emergencies: imaging of pediatric head trauma // Semin in Ultrasound CT MRI. 2018. Vol. 39, N 5. P. 495–514. doi: 10.1053/j.sult.2018.01.007

15. Simonson C., Barlow P., Dehennin N., et al. Neonatal complications of vacuum-assisted delivery // Obstet Gynecol. 2007. Vol. 109, N 3. P. 626–633. doi: 10.1097/01.AOG.0000255981.86303.2b

16. Werner E.F., Janevic T.M., Illuzzi J., et al. Mode of delivery in nulliparous women and neonatal intracranial injury // Obstet Gynecol. 2011. Vol. 118, N 6. P. 1239–1246. doi: 10.1097/AOG.0b013e31823835d3

17. Polkowski M., Kuehnle E., Schippert C., et al. Neonatal and maternal short-term outcome parameters in instrumentassisted vagi-

nal delivery compared to second stage cesarean section in labour: A retrospective 11-year analysis // Gynecol Obstet Invest. 2018. Vol. 83, N 1. P. 90–98. doi: 10.1159/000458524
18. Wen Q., Muraca G.M., Ting J., et al. Temporal trends in severe maternal and neonatal trauma during childbirth: a population-based observational study // BMJ Open. 2018. Vol. 8, N 3. ID e020578. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020578
19. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., и др. Клинические рекомендации. Базовая медицинская помощь новорожденному в родильном зале и в послеродовом отделении. Москва: Ассоциация неонатологов, 2015. 33 с.
20. Прилуцкая В.А., Анкудович А.В., Елиневский Б.Л. Клинико-диагностические маркеры кефалогематом у новорожденных. В кн.: Сборник научных трудов БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики. Т. 4 / под ред. А.В. Сикорского, О.К. Кулага. Минск: ГУ РНМБ, 2014. С. 243–245.
21. Warke C., Malik S., Chokhandre M., Saboo A. Birth injuries — A review of incidence, perinatal risk factors and outcome // Bombay Hospital Journal. 2012. Vol. 54, N 2. P. 202–208.
22. Idrissi K.J., Mimi A.L., Hassani Y.E., et al. Calcified cephalohematoma 02 cases report // J Dent Med Sci. 2019. Vol. 18, N 1. P. 61–65.
23. Ferraz A., Nunes F., Resende C., et al. Complicaciones neonatales a corto plazo de los partos por ventosa. Estudio caso-control // An Pediatr (Barc). 2019. Vol. 91, N 6. P. 378–385. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.11.016
24. Ерекешов А.А., Асилбеков У.Е., Рамазанов Е.А., и др. Клинический протокол диагностики и лечения. Родовая травма (кефалогематома у новорожденных). Казахстан: Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК, 2017. 8 с.
25. Бардеева К.А., Писклаков А.В., Лукаш А.А. Остеолизис у ребенка с кефалогематомой // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–1. С. 28–31. EDN: TKBEUP
26. Vigo V., Battaglia D.I., Frassanito P., et al. Calcified cephalohematoma as an unusual cause of EEG anomalies: case report // J Neurosurg Pediatr. 2017. Vol. 19, N 1. P. 46–50. doi: 10.3171/2016.6.PEDS16120
27. Yoon S.-D., Cho B.-M., Oh S.-M., Park S.-H. Spontaneous resorption of calcified cephalhematoma in a 9-month-old child: case report // Childs Nerv Syst. 2013. Vol. 29. P. 517–519. doi: 10.1007/s00381-012-2008-1
28. Власюк В.В., Иванов Д.О. Родовая травма: проблемы патогенеза и диагностики. В кн.: Руководство по перинатологии. Т. 2 / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2019. С. 1297–1310.
29. Zimmermann P., Duppenthaler A. Infected cephalhaematoma in a five-weekold infant — case report and review of the literature // BMC Infect Dis. 2016. Vol. 16. ID 636. doi: 10.1186/s12879-016-1982-4
30. Wang J.F., Lederhandler M.H., Oza V.S. *Escherichia coli*-infected cephalohematoma in an infant // Dermatol Online J. 2018. Vol. 24, N 11. ID 12. doi: 10.5070/D32411042009
31. Ma J.-S. Meningitis complicating infected cephalohematoma caused by *Klebsiella pneumoniae* — case report and review of the literature // Res J Clin Pediatr. 2017. Vol. 2, N 1. P. 1–2.
32. Gresham E.L. Birth trauma // Pediatr Clin North Amer. 1975. Vol. 22, N 2. P. 317–328. doi: 10.1016/s0031-3955(16)33132-7
33. Huisman T.A.G.M. Intracranial hemorrhage: Ultrasound, CT and MRI findings // Eur Radiol. 2005. Vol. 15, N 3. P. 434–440. doi: 10.1007/s00330-004-2615-7
34. Kim H.M., Kwon S.H., Park S.H., et al. Intracranial hemorrhage in infants with cephalohematoma // Pediatr Int. 2014. Vol. 56, N 2. P. 378–381. doi: 10.1111/ped.12255
35. Иова А.С., Гузева В.И., Мелашенко Т.В. Внутричерепные кровоизлияния у доношенных новорожденных. В кн.: Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. Санкт-Петербург: Валетудо, 2023. С. 6–17.
36. Иова А.С., Мелашенко Т.В., Цибизов А.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внутричерепных кровоизлияний у недоношенных новорожденных. В кн.: Детская неврология (клинические рекомендации). Вып. 3 / под ред. В.И. Гузевой. Москва: ООО МК, 2015. С. 40–56.
37. Шабалов Н.П. Неонатология. Т. 2. Москва: Медпрессинформ, 2006. 640 с.
38. Luchtman-Jones L., Schwartz A.L., Wilson D.B. The blood and hematopoietic system. В кн.: Neonatal-perinatal medicine. Disorders of fetus and infant. 7th ed. / A.A. Fanaroff, R.J. Martin, editors. Saint Louis: Mosby, 2002. P. 1182–1254.

REFERENCES

1. Volpe JJ, El-Dib M. Perinatal trauma. Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structures. In: Volpe JJ, editor. *Volpe's neurology of the newborn, 7th edit*. Elsevier; 2025. P. 1251–1282. doi: 10.1016/B978-0-443-10513-5.00040-1
2. Kiosov AF. Cephalohematomas in children. *Lechaschi vrach*. 2019;(10):52–55. EDN: ISPLBL (In Russ.)
3. Ojumah N, Ramdhan RC, Wilson C, et al. Neurological neonatal birth injuries: A literature review. *Cureus*. 2017;9(12):e1938. doi: 10.7759/cureus.1938
4. Barinov SV, Shamina IV, Chulovskii YI, et al. Risk factors and the development reasons of cephalohematomas in modern conditions. *Siberian medical journal (Irkutsk)*. 2013;(1):47–49. EDN: QBFVHF
5. Volodin NN. *Neonatology: national guide. Brief edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 896 p. (In Russ.)
6. Shabalov NP. *Neonatology. In 2 vol. Vol. 1: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 704 p. (In Russ.)
7. Vlasiuk VV, Ivanov DO. *Clinical recommendations on diagnosis and treatment of birth trauma (draft).* RASPM; 2016. 28 p. (In Russ.)
8. Akangire G, Carter B. Birth injuries in neonates. *Pediatr Rev*. 2016;37(11):451–462. doi: 10.1542/pir.2015-0125
9. Barinov SV, Shamina IV, Chernakova EV, et al. Risk factors of neonatal kephalohematoma formation: complications of the gestational period, assessment of neuropsychiatric development of children in the first year of life. *National Projects of Russia.* 2014;(2): 181–185. (In Russ.)
10. Pertceva GM, Borscheva AA. Cephalohematoma. The search for factors, that trigger its occurrence. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(2):120–123. EDN: YMXTBF

11. Carvalho F, Medeiros I, Correa F, et al. Hard cranial mass: cephalohematoma? *J Pediatr Neonatal Individ Med*. 2019;8(1):e080107. doi: 10.7363/080107
12. Borna H, Borna S, Mohseni SM, Bager Akhavi Rad SM. Incidence of and risk factors for birth trauma in Iran. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010;49(2):170–173. doi: 10.1016/S1028-4559(10)60036-8
13. Nabavizadeh SA, Bilaniuk LT, Feygin T, et al. CT and MRI of pediatric skull lesions with fluid-fluid levels. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(3):604–608. doi: 10.3174/ajnr.A3712
14. O'Brien WT, Care MM, Leach JL. Pediatric emergencies: imaging of pediatric head trauma. *Semin in Ultrasound CT MRI*. 2018;39(5):495–514. doi: 10.1053/j.sult.2018.01.007
15. Simonson C, Barlow P, Dehennin N, et al. Neonatal complications of vacuum-assisted delivery. *Obstet Gynecol*. 2007;109(3):626–633. doi: 10.1097/01.AOG.0000255981.86303.2b
16. Werner EF, Janevic TM, Illuzzi J, et al. Mode of delivery in nulliparous women and neonatal intracranial injury. *Obstet Gynecol*. 2011;118(6):1239–1246. doi: 10.1097/AOG.0b013e31823835d3
17. Polkowski M, Kuehnle E, Schippert C, et al. Neonatal and maternal short-term outcome parameters in instrumentassisted vaginal delivery compared to second stage cesarean section in labour: A retrospective 11-year analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2018;83(1):90–98. doi: 10.1159/000458524
18. Wen Q, Muraca GM, Ting J, et al. Temporal trends in severe maternal and neonatal trauma during childbirth: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2018;8(3):e020578. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020578
19. Baibarina EN, Degtyarev DN, Zubkov BB, et al. *Clinical recommendations. Basic medical care for the newborn in the delivery room and in the postpartum department*. Moscow: Association of Neonatologists; 2015. 33 p. (In Russ.)
20. Prilutskaya VA, Ankudovich AV, Elinevsky BL. Clinical and diagnostic markers of neonatal kephalohematomas. In: Sikorsky AV, Kulaga OK, editors. *Proceedings of the BSMU: 90 years in the vanguard of medical science and practice. Vol. 4*. Minsk: GU RNMB; 2014. P. 243–245. (In Russ.)
21. Warke C, Malik S, Chokhandre M, Saboo A. Birth injuries — A review of incidence, perinatal risk factors and outcome. *Bombay Hospital Journal*. 2012;54(2):202–208.
22. Idrissi KJ, Mimi AL, Hassani YE, et al. Calcified cephalohematoma 02 cases report. *J Dent Med Sci*. 2019;18(1):61–65.
23. Ferraz A, Nunes F, Resende C, et al. Complicaciones neonatales a corto plazo de los partos por ventosa. Estudio caso-control. *An Pediatr (Barc)*. 2019;91(6):378–385. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.11.016
24. Erekeshov AA, Asilbekov UE, Ramazanov EA, et al. *Clinical protocol for diagnosis and treatment. Birth trauma (neonatal kephalohematoma)*. Kazakhstan: Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; 2017. 8 p. (In Russ.)
25. Bardeeva KA, Pisklakov AV, Lukash AA. Osteolysis in child with cephalohematoma. *Fundamental research*. 2015;(1–1):28–31. EDN: TKBEUP
26. Vigo V, Battaglia DI, Frassanito P, et al. Calcified cephalohematoma as an unusual cause of EEG anomalies: case report. *J Neurosurg Pediatr*. 2017;19(1):46–50. doi: 10.3171/2016.6.PEDS16120
27. Yoon S-D, Cho B-M, Oh S-M, Park S-H. Spontaneous resorption of calcified cephalhematoma in a 9-month-old child: case report. *Childs Nerv Syst*. 2013;29:517–519. doi: 10.1007/s00381-012-2008-1
28. Vlasiuk VV, Ivanov DO. Birth trauma: problems of pathogenesis and diagnosis. In: Ivanov DO, editors. *Manual of perinatology*. Vol. 2. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. P. 1297–1310. (In Russ.)
29. Zimmermann P, Duppenthaler A. Infected cephalhaematoma in a five-weekold infant — case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2016;16:636. doi: 10.1186/s12879-016-1982-4
30. Wang JF, Lederhandler MH, Oza VS. *Escherichia coli*-infected cephalohematoma in an infant. *Dermatol Online J*. 2018;24(11):12. doi: 10.5070/D32411042009
31. Ma J-S. Meningitis complicating infected cephalohematoma caused by *Klebsiella pneumoniae* — case report and review of the literature. *Res J Clin Pediatr*. 2017;2(1):1–2.
32. Gresham EL. Birth trauma. *Pediatr Clin North Amer*. 1975;22(2):317–328. doi: 10.1016/s0031-3955(16)33132-7
33. Huisman TAGM. Intracranial hemorrhage: Ultrasound, CT and MRI findings. *Eur Radiol*. 2005;15(3):434–440. doi: 10.1007/s00330-004-2615-7
34. Kim HM, Kwon SH, Park SH, et al. Intracranial hemorrhage in infants with cephalohematoma. *Pediatr Int*. 2014;56(2):378–381. doi: 10.1111/ped.12255
35. Iova AS, Guzeva VI, Melashenko TV. Intracranial hemorrhage in preterm newborns. In: Guzeva VI, editor. *Federal manual on pediatric neurology*. Saint Petersburg: Valetudo; 2023. P. 6–17. (In Russ.)
36. Iova AS, Melashenko TV, Tsibizov AI. Clinical recommendations in diagnosis and treatment of intracranial hemorrhages in premature newborns. Child Neurology (clinical recommendations). Guzeva VI, editor. Vol. 3. Moscow: OOO MK; 2015. P. 40–56 (In Russ.)
37. Shabalov NP. *Neonatology*. Vol. 2. Moscow: Medpressinform; 2006. 640 p. (In Russ.)
38. Luchtman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB. The blood and hematopoietic system. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. *Neonatal-perinatal medicine. Disorders of fetus and infant*. 7th ed. Saint Louis: Mosby; 2002. P. 1182–1254.

ОБ АВТОРАХ

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

AUTHORS' INFO

***Dmitry O. Ivanov,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Александр Бейнусович Пальчик, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9073-1445; eLibrary SPIN: 1410-4035; e-mail: xander57@mail.ru

Мария Юрьевна Фомина, д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6244-9450; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Андрей Евстахиевич Понятишин, 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; ORCID: 0009-0009-9154-6781; eLibrary SPIN: 5000-2299; e-mail: aponyat@mail.ru

Алексей Владимирович Минин, 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; eLibrary SPIN: 4533-1166; e-mail: alexey_minin@mail.ru

AUTHORS' INFO

Alexander B. Palchik, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9073-1445; eLibrary SPIN: 1410-4035; e-mail: xander57@mail.ru

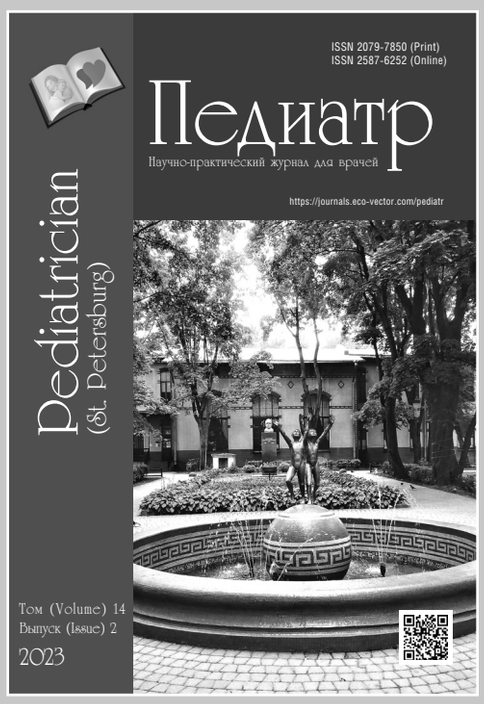
Maria Yu. Fomina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6244-9450; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Andrey E. Ponyatishin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0009-9154-6781; eLibrary SPIN: 5000-2299; e-mail: aponyat@mail.ru

Aleksey V. Minin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics of Gynecology at the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 4533-1166; e-mail: alexey_minin@mail.ru

ЭКО • ВЕКТОР

Педиатр



Научно-практический медицинский рецензируемый журнал

Периодичность: 6 номеров в год

ПОДПИСКА

- **На сайте издания:** заполните форму, оплатите подписку, ждите свой первый подписной номер.
- **В издательстве:** позвоните по телефону +7(495)409-83-39, либо напишите запрос на подписку в свободной форме на e-mail: podpiska@eco-vector.com.
- **Через Научную электронную библиотеку** eLibrary.ru.
- **Через подписные агентства:**
  - Объединенный каталог «Пресса России», https://www.pressa-rf.ru, www.akc.ru;
  - ООО «Урал-Пресс», https://www.ural-press.ru;
  - ООО «Руспресса», тел.: +7(495)651-82-19;
  - ООО «Прессинформ» (Санкт-Петербург), тел.: +7(812)786-81-19, e-mail: podpiska@crp.spb.ru;
  - Creative Service Band Communication & Subscription Agency (Москва), тел.: +7(499)685-13-30, https://periodicals.ru.

Подписной индекс на полугодие — **70479,** на год — **81557.**

Сайт журнала