

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. Арсентьев — доктор медицинских наук, проф., ФГБОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург).

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый
научно-практический журнал
ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850 (Print)

ISSN 2587-6252 (Online)

Key title: *Pediatr* (Saint Petersburg)

Abbreviated key title: *Pediatr* (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ.

Журнал находится в открытом
доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

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

16+

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

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

Выпускающий редактор: Барышева А.Ю.

Технический редактор: Барышева А.Ю.

Корректор: Кривоносилова К.В.

Верстка: Варламова И.Н.

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

Статьи просьба направлять по адресу:
srccenter@mail.ru

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 20.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Заказ 64.
Дата выхода 23.07.2025.

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

Редакционный совет

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

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

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

И.А. Горьковская — 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. Бехтерева 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. ЧОУВО СПбМСИ 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. Татевян — 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). St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.V. Miklyaeva — 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, А.С. Панченко, Е.Н. Балашова, Т.В. Белоусова, Е.В. Бем, Д.С. Додров, Н.М. Зеленин, О.Л. Ксенофонтова, М.И. Леваднева, И.В. Мызникова, С.Е. Павлова, Е.В. Плотникова, Л.А. Романова, Ю.Л. Скородок, Г.Н. Чумакова, Л.А. Федорова, Е.В. Шестак Кровоизлияния в надпочечники у новорожденного (проект клинических рекомендаций)	5
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ф.Ш. Мавлянов, Ф.М. Тухтаев, Ш.Х. Мавлянов, Е.В. Соснин, М.Г. Косицына, П.А. Панкратова, Ф.А. Попов, В.А. Колосюк Физическое развитие и компонентный состав тела у детей с экстренной патологией мочевых путей	18
А.В. Ершова, М.Е. Туркунова, А.Ю. Лобенская, В.В. Малых, А.О. Вечкасова, Н.В. Бучинская, Н.А. Гладкова, Ю.С. Кошечкина, А.А. Андраева, Л.М. Рыбкина, О.С. Берсенева, Е.А. Серебрякова, А.Л. Коротеев, Е.Б. Башнина Ранняя диагностика врожденных эндокринопатий с внедрением расширенного неонатального скрининга	29
И.В. Макаров, Н.А. Прокофьева, Е.С. Лопухов, Б.В. Кривошеев Лечебно-диагностический алгоритм при первичном гиперпаратиреозе	40
В.Н. Буряк, Т.И. Антонова, Т.А. Кимбилетова, М.В. Дудко, М.Ш. Малярова Особенности вегетативного статуса у подростков при длительном течении аллергического фенотипа бронхиальной астмы	48
О.Е. Савельева, Т.А. Кривошесова, Л.П. Сигарева, А.Д. Шляхова, О.П. Гурина, В.А. Резник Локальный и системный иммунный статус женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом	56
А.Е. Ким, Е.Б. Шустов, В.Л. Рейнюк, Н.В. Лапина Сравнительная оценка различных моделей формирования внутриутробной гипоксии плода	66

ОБЗОРЫ

Ю.С. Сергеев, Н.Н. Смирнова, В.Г. Арсентьев, Е.С. Анциферова Клинико-генетические аспекты дефицитного рахита	79
В.А. Кашуро, В.К. Козлов, Е.Г. Батоцыренова, А.Г. Васильев, Е.Н. Красникова, Т.Ю. Крецер, И.А. Сраго Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 1: первая фаза биотрансформации	89

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.Ю. Фомина, Т.В. Мелашенко Эпилептические энцефалопатии и энцефалопатии развития младенческого возраста. Клинические наблюдения. Опыт Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета	105
Л.В. Тьртова, А.С. Оленев, А.Н. Завьялова, Н.В. Паршина, К.В. Скобелева, В.А. Яковлева Клинический случай медикаментозного лечения гипопитарного гигантизма	120
Н.Я. Дзеранова, Н.О. Гончар, А.В. Исакова, С.И. Кандарян, Е.П. Маслова Трудности своевременной диагностики амилоидоза сердца (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение)	128

ИСТОРИЯ

Д.О. Иванов, Г.Л. Микиртичан, В.Н. Тимченко, И.Д. Ляхов, В.И. Орел, Г.А. Суслова, И.В. Колтунцева, И.А. Чикова, С.В. Гречаный, Е.А. Панков, В.М. Суслов, О.В. Булина, И.А. Савина, Л.Д. Балашов, М.С. Трухманов Деканы педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета: от истока до 100-летнего юбилея	139
--	-----

CONTENTS

EDITORIAL

<i>D.O. Ivanov, A.S. Panchenko, E.N. Balashova, T.V. Belousova, E.V. Bem, D.S. Dodrov, N.M. Zelenin, O.L. Ksenofontova, M.I. Levadnaya, I.V. Myznikova, S.E. Pavlova, E.V. Plotnikova, L.A. Romanova, J.L. Skorodok, G.N. Chumakova, L.A. Fedorova, E.V. Shestak</i> Neonatal adrenal hemorrhage (draft of clinical recommendations)	5
---	---

ORIGINAL STUDIES

<i>F.Sh. Mavlyanov, F.M. Tukhtaev, Sh.K. Mavlyanov, E.V. Sosnin, M.G. Kositsyna, P.A. Pankratova, F.A. Popov, V.A. Kolosyuk</i> Physical development and body component composition in children with emergency urinary tract pathology	18
<i>A.V. Ershova, M.E. Turkunova, A.Y. Lobenskaya, V.V. Malyh, A.O. Vechkasova, N.V. Buchinskaya, N.A. Gladkova, Y.S. Koshevaya, A.A. Andraeva, L.M. Rybkina, O.S. Berseneva, E.A. Serebryakova, A.L. Koroteev, E.B. Bashnina</i> Early diagnosis of congenital endocrinopathies with the introduction of expanded neonatal screening	29
<i>I.V. Makarov, N.A. Prokofieva, E.S. Lopukhov, B.V. Krivosheev</i> Therapeutic and diagnostic algorithm for the management of patients with primary hyperparathyroidism	40
<i>V.N. Buryak, T.I. Antonova, T.A. Kimbiletova, M.V. Dudko, M.Sh. Malyarova</i> Features of the vegetative status in adolescents with a long history of allergic form of bronchial asthma.	48
<i>O.E. Savelieva, T.A. Krivolesova, L.P. Sigareva, A.D. Shlyakhova, O.P. Gurina, V.A. Reznik</i> Local and systemic immune status of women with infertility associated with chronic endometritis	56
<i>A.E. Kim, E.B. Shustov, V.L. Reynyuk, N.V. Lapina</i> Comparative evaluation of different models of intrauterine fetal hypoxia	66

REVIEWS

<i>Y.S. Sergeev, N.N. Smirnova, V.G. Arsentev, E.S. Antsiferova</i> Clinical and genetic aspects of deficiency rickets.	79
<i>V.A. Kashuro, V.K. Kozlov, E.G. Batotsyrenova, A.G. Vasiliev, E.N. Krasnikova, T.Y. Kretser, I.A. Srago</i> Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 1: the first phase of biotransformation.	89

CLINICAL OBSERVATION

<i>M.Y. Fomina, T.V. Melashenko</i> Epileptic encephalopathies and developmental encephalopathies of infancy. Clinical observations. The experience of the Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University	105
<i>L.V. Tyrtova, A.S. Olenov, A.N. Zavyalova, N.V. Parshina, K.V. Skobeleva, V.A. Yakovleva</i> A clinical case of drug treatment of pituitary gigantism.	120
<i>N.Ya. Dzeranova, N.O. Gonchar, A.V. Isakova, S.I. Kandaryan, E.P. Maslova</i> Difficulties in timely diagnosis of cardiac amyloidosis (a brief review of literature and clinical case report).	128

HISTORY

<i>D.O. Ivanov, G.L. Mikirtichan, V.N. Timchenko, I.D. Lyakhov, V.I. Orel, G.A. Suslova, I.V. Koltuntseva, I.A. Chikova, S.V. Grechany, E.A. Pankov, V.M. Suslov, O.V. Bulina, I.A. Savina, L.D. Balashov, M.S. Trukhmanov</i> Deans of the Pediatric Faculty of Saint Petersburg State Pediatric Medical University: from the source to the 100th anniversary.	139
--	-----

Кровоизлияния в надпочечники у новорожденного (проект клинических рекомендаций)

Д.О. Иванов¹, А.С. Панченко¹, Е.Н. Балашова², Т.В. Белоусова³, Е.В. Бем¹,
Д.С. Додров⁴, Н.М. Зеленин¹, О.Л. Ксенофонтова⁴, М.И. Леваднева¹,
И.В. Мызникова¹, С.Е. Павлова¹, Е.В. Плотникова¹, Л.А. Романова¹,
Ю.Л. Скородок¹, Г.Н. Чумакова¹, Л.А. Федорова¹, Е.В. Шестак⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

³ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

⁴ Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Кровоизлияние в надпочечники (КН) у новорожденного — это относительно редкое патологическое состояние (0,2 до 3,0%), возникающее в раннем неонатальном периоде, является наиболее часто встречающимся образованием надпочечников. Поражение правого надпочечника происходит чаще вследствие особенностей его анатомического расположения между печенью и позвоночником. КН в надпочечники у новорожденных может приводить к частичной или полной потере гормональной функции органа. В большинстве случаев поражение надпочечников у новорожденных развивается вторично на фоне основного заболевания, в ряде случаев причину кровоизлияния установить не удается. Наиболее частыми факторами риска являются травматичные роды, макросомия, гипоксия, артериальная гипотензия, коагулопатия, сепсис и опухоль. Ранняя диагностика КН сложна, так как клинические симптомы КН в большинстве случаев отсутствуют или не являются специфичными: интенсивная желтуха, анемия, пальпируемое болезненное образование в брюшной полости при массивном кровотечении, возможен отек и синюшное изменение цвета мошонки при разрыве капсулы надпочечника. В тяжелых случаях КН могут проявляться симптомами надпочечниковой недостаточности, гиповолемического шока и даже вероятен летальный исход. Изолированное КН у новорожденного обычно не требует медикаментозного или хирургического лечения и характеризуется регрессом симптомов в течение 12 недель или более. У новорожденных, перенесших КН, сохраняется риск развития хронической надпочечниковой недостаточности. Основным методом профилактики КН является снижение травматичности процесса родов, избрание наиболее щадящей тактики родоразрешения, исходя из особенностей каждой отдельной клинической ситуации.

Ключевые слова: кровоизлияние в надпочечники у новорожденного, новорожденные, острая надпочечниковая недостаточность у новорожденных

Как цитировать

Иванов Д.О., Панченко А.С., Балашова Е.Н., Белоусова Т.В., Бем Е.В., Додров Д.С., Зеленин Н.М., Ксенофонтова О.Л., Леваднева М.И., Мызникова И.В., Павлова С.Е., Плотникова Е.В., Романова Л.А., Скородок Ю.Л., Чумакова Г.Н., Федорова Л.А., Шестак Е.В. Кровоизлияния в надпочечники у новорожденного (проект клинических рекомендаций). *Педиатр*. 2025;16(2):5–17. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.17.78.001>

Neonatal adrenal hemorrhage (draft of clinical recommendations)

Dmitry O. Ivanov¹, Alexandra S. Panchenko¹, Ekaterina N. Balashova²,
Tamara V. Belousova³, Elena V. Bem¹, Dmitry S. Dodrov⁴, Nazar M. Zelenin¹,
Olga L. Ksenofontova⁴, Marina I. Levadneva¹, Irina V. Myznikova¹,
Svetlana E. Pavlova¹, Elena V. Plotnikova¹, Larisa A. Romanova¹,
Julia L. Skorodok¹, Galina N. Chumakova¹, Larisa A. Fedorova¹, Evgenii V. Shestak⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

⁴ Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Adrenal hemorrhage (AH) in a newborn is a relatively rare pathological condition (0.2 to 3.0%) that occurs in the early neonatal period and is the most common adrenal formation. Damage to the right adrenal gland occurs more often due to the peculiarities of its anatomical location between the liver and the spine. Neonatal AH can lead to partial or complete loss of hormonal function of the organ. In most cases, adrenal gland damage in newborns develops secondarily against the background of the underlying disease; in some cases, the cause of hemorrhage cannot be determined. The most common risk factors are traumatic birth, macrosomia, hypoxia, arterial hypotension, coagulopathy, sepsis, and tumor. Early diagnostics of AH is difficult, since clinical symptoms of AH in most cases are absent or non-specific: intense jaundice, anemia, a palpable painful formation in the abdominal cavity with massive bleeding, possible edema and cyanotic discoloration of the scrotum with rupture of the adrenal capsule. In severe cases, AH may manifest itself with symptoms of adrenal insufficiency, hypovolemic shock, and even death is possible. Isolated AH in a newborn usually does not require medical or surgical treatment and is characterized by regression of symptoms within 12 weeks or more. Newborns who have experienced AH remain at risk of developing chronic adrenal insufficiency. The main method of preventing AH is to reduce the trauma of the birth process, choosing the most gentle tactics of delivery, based on the characteristics of each individual clinical situation.

Keywords: neonatal adrenal hemorrhage, newborns, acute adrenal insufficiency in newborns

To cite this article

Ivanov DO, Panchenko AS, Balashova EN, Belousova TV, Bem EV, Dodrov DS, Zelenin NM, Ksenofontova OL, Levadneva MI, Myznikova IV, Pavlova SE, Plotnikova EV, Romanova LA, Skorodok JL, Chumakova GN, Fedorova LA, Shestak EV. Neonatal adrenal hemorrhage (draft of clinical recommendations). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):5–17. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.17.78.001>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кровоизлияние в надпочечники у новорожденно-го — это относительно редкое полиэтиологическое патологическое состояние с кровоизлиянием в один (чаще правый) или оба надпочечника.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В период внутриутробного развития плода надпочечники быстро развиваются в течение первых трех месяцев, с 12-й до 18-й недели эмбриогенеза вес надпочечников увеличивается в 7 раз [5, 26, 47, 54]. При рождении размеры их значительно больше, чем у взрослых (примерно от половины до трети размера почек), масса составляет в среднем 10 г. Каждую железу через субкапсулярное сплетение снабжают 50–60 артериальных ветвей от трех надпочечниковых артерий, что приводит к их усиленной васкуляризации [26, 45, 53].

Кровоизлияния в надпочечники (КН) возникают в раннем неонатальном периоде и являются наиболее распространенным образованием надпочечников у новорожденных, чаще встречаются у мальчиков, что может быть связано с большей массой тела при рождении [52, 56].

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), КН представляет свернувшийся изо- или гиперэхогенный сгусток по отношению к окружающим тканям [12]. В течение нескольких последующих дней происходит лизис сгустка и формируется ан- или гипозохогенное кистозное образование, которое может иметь как однородную, так и неоднородную структуру с наличием внутренних перегородок и сохранением некоторого объема солидного компонента. При исследовании кровотока в пораженном надпочечнике с помощью доплеровских методик возможно появление цветowych или энергетических сигналов, свидетельствующих о сохранении кровотока в резидуальной паренхиме, располагающейся преимущественно по периферии гематомы. Наличие сигналов кровотока значительно затрудняет дифференциальную диагностику с врожденной нейробластомой (ВН) [11, 12].

Морфологически пораженные надпочечники увеличены в размерах и имеют темно-красный цвет. При тотальной геморрагии они принимают вид «мешочка, заполненного кровью». При гистологическом исследовании определяется полный или частичный некроз надпочечниковой ткани, обширные кровоизлияния и отек. При длительном существовании гематомы по краям очага откладываются соли извести, формируется кровяная киста с плотной фиброзной капсулой.

Наиболее часто происходит поражение правого надпочечника, в связи с его анатомическим расположением между печенью и позвоночником, что может способствовать его сдавлению. Правая надпочечниковая вена впадает в нижнюю полую вену, что приводит к прямой зависимости кровотока в надпочечнике от изменения венозного давления [22, 24, 49, 52]. Частота поражения правого надпочечника колеблется от 38 до 100%, а двустороннего поражения — от 8 до 38% случаев [13, 16–18, 32, 40, 52].

Этиология КН многофакторна [1, 3, 4, 9, 14, 24, 27, 34, 50]. В большинстве случаев поражение надпочечников у новорожденных не является самостоятельным заболеванием (нозологической формой).

Факторами риска развития кровоизлияний в надпочечники являются травматичные роды, макросомия, гипоксия, артериальная гипотензия, коагулопатии, вирусная инфекция и сепсис, шок, опухоль и гипотромбинемия [20, 36, 47, 50, 51]. Вместе с тем в большинстве случаев причину развития КН установить не удастся [25, 36].

Во время физиологического стресса, такого как роды, из гипоталамуса выделяются адренокортикотропные гормоны, и приток крови к надпочечникам увеличивается [27]. Механическое сдавление тела ребенка и повышение венозного давления также делают рождение через естественные родовые пути предрасполагающим фактором к развитию КН. Односторонние КН встречаются у новорожденных при тазовом предлежании, если роды сопровождались травматичным извлечением плода, при клинически узком тазе у матери [22, 25, 34, 35, 39, 44, 51, 56].

Гипоксия, асфиксия при рождении, инфекционный процесс и шок часто являются причиной кровоизлияния в надпочечники в результате застойных явлений и повреждения эндотелия сосудистого русла надпочечников [29].

Бактериальные токсины повреждают клетки кровеносных сосудов, вызывают кровоизлияния и гиперактивность факторов свертывания [44]. В 70% случаев геморрагии в надпочечники осложняют течение генерализованной инфекции (менингококковой, стрептококковой, стафилококковой, герпетической, цитомегаловирусной и др.).

Причиной КН новорожденных может быть синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), который осложняется кровоизлияниями в жизненно важные органы. Реже геморрагическое осложнение развивается у новорожденных с гемофилией и другими наследственными и врожденными коагулопатиями, тяжелой тромбоцитопенией.

Кровоизлияние в надпочечники у новорожденных может приводить к частичной или полной потере гормональной функции органа [51]. Резкое снижение выработки глюкокортикоидов и минералокортикоидов вызывает электролитный дисбаланс, усиленную потерю натрия и хлоридов с мочой, что ведет к прогрессирующей дегидратации и гипотонии. Сопутствующее повышение уровня калия в сыворотке крови у новорожденных становится причиной аритмий вплоть до фибрилляции желудочков и остановки сердечной деятельности. Гормональная дисфункция сопровождается патологиями углеводного обмена: в крови снижается уровень глюкозы, в мышцах и печени уменьшаются запасы гликогена. В результате нарушаются механизмы компенсации гипогликемических состояний, возникает энергетический дефицит в клетках.

Чаще всего к возрасту 12 недель КН подвергается инволюции с возможным образованием кальцинатов в зоне бывшего кровоизлияния [12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Частота кровоизлияния в надпочечники у новорожденного составляет от 0,2 до 3,0% [15, 37, 51, 52] и является наиболее распространенным патологическим процессом в надпочечниках у новорожденных [51, 56].

Особенности кодирования заболевания по международной статистической классификации болезней и проблем (МКБ), связанных со здоровьем

Р 54.4 Кровоизлияние в надпочечники у новорожденного.

Комментарий: если кровоизлияние в надпочечники у новорожденного выявлено при заболеваниях, имеющих код МКБ-10 (родовая травма, асфиксия, тяжелые инфекции, в т.ч. сепсис, опухоль надпочечников, надпочечниковая недостаточность, первичные/вторичные нарушения системы гемостаза (тромбоцитопения, коагулопатия, ДВС-синдром, геморрагическая болезнь новорожденного и др.), то кровоизлияние в надпочечники у новорожденного не подлежит кодированию и рассматривается либо как проявление, либо как осложнение имеющегося основного заболевания.

Классификация заболевания. Отдельной классификации кровоизлияния в надпочечники у новорожденного не существует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Симптомы КН мало специфичны, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Клинические симптомы КН в большинстве случаев отсутствуют или варьируют в широких пределах: интенсивная желтуха, анемия, пальпируемое болезненное образование в брюшной полости при массивном кровотечении [10, 30, 31].

При разрыве капсулы надпочечника кровь легко попадает в мошонку через открытый влагалищный отросток, при этом наблюдаются отек и синюшное изменение цвета мошонки [13, 23, 33].

Надпочечники обладают значительной регенеративной способностью, и большинство кровоизлияний в них не проявляются клинически значимой надпочечниковой недостаточностью [24, 40, 52]. В тяжелых случаях КН могут проявляться симптомами гипокортицизма, гиповолемического шока и даже вероятен летальный исход [23, 28, 33, 44, 52].

Массивные двусторонние кровоизлияния в надпочечники сопровождаются критическим снижением выработки гормонов, что проявляется типичной картиной острой надпочечниковой недостаточности (ОНН, синдром Уотерхауса–Фридериксена (Waterhouse–Friderichsen syndrome)). Симптоматика надпочечниковой недостаточности у новорожденных может развиваться катастрофически быстро, в первые несколько часов–дней после рождения (шок, гипогликемия, апноэ) или постепенно в течение нескольких недель [10, 43]. Клинические проявления ОНН у новорожденных объединяют в три основных синдрома:

- кардиоваскулярные нарушения — снижение артериального давления (АД), учащенный и слабый пульс, глухость сердечных тонов;
- желудочно-кишечные нарушения — отказ от питания, частые срыгивания, рвота, диарея;
- церебральные симптомы — сонливость, вялость, судороги, отсутствие реакции на раздражители.

Как правило, начальные симптомы ОНН — адинамия, мышечная гипотония, угнетение рефлексов, бледность, анорексия, снижение АД, тахикардия (редко — брадикардия), олигурия [10].

Без лечения быстро прогрессирует гипотония, развиваются признаки нарушения микроциркуляции, акроцианоз, «мраморность» кожного покрова. Тоны сердца глухие, пульс нитевидный. Появляются рвота, частый жидкий стул, приводящие к эксикозу, анурии, коме. Течение острой надпочечниковой недостаточности тяжелое, часто молниеносное, смерть возможна в течение первых часов заболевания. Острый гипокортицизм на фоне инфекционного заболевания сопровождается повышением температуры тела, резким цианозом, одышкой, судорогами, иногда петехиальной сыпью на коже.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Критерии установления диагноза

Кровоизлияния в надпочечники у новорожденного — диагноз, устанавливаемый на основании:

- наличия факторов риска (см. «Жалобы и анамнез»);
- клинических проявлений (см. «Клиническая картина заболевания»);
- инструментальных данных (УЗИ надпочечников).

Дифференциальный диагноз КН проводится со следующими заболеваниями:

- киста надпочечника;
- абсцесс надпочечника;
- нейробластома или другие солидные опухоли;
- врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН).

Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** изучить перинатальный анамнез для выявления возможных предрасполагающих факторов развития КН [25, 37, 44, 51, 52, 56]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии

К интранатальным и неонатальным факторам относятся:

- 1) вагинальные и/или травматичные роды (тазовое, ягодичное предлежание, неправильное положение плода; быстрые, стремительные роды; аномалии родовой деятельности; асинклитическое вставление головки; разгибательные вставления головки; низкое поперечное стояние стреловидного шва; наложение щипцов и вакуум-экстракция плода; дефекты выпол-

нения акушерских пособий; индуцирование родов; макросомия (относятся следующие рубрики по МКБ-10: другие «крупновесные» для срока дети (P08.1) или чрезмерно крупный ребенок (P08.0), синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом (P70.1) или гестационным диабетом (P70.0);

- 2) тяжелая асфиксия в родах;
- 3) генерализованные инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые);
- 4) артериальная гипотензия и шок различной этиологии;
- 5) тяжелые расстройства гемостаза (коагулопатии, тромбоз печеночных вен, тяжелые тромбоцитопении).

Физикальное обследование

- Новорожденному при выявлении симптомов КН **рекомендуется** проведение визуального осмотра терапевтического [7, 8, 10, 13, 18, 21, 23, 25, 31, 38, 52, 56]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. Визуальный терапевтический осмотр новорожденного ребенка включает поиск симптомов кровоточивости: осмотр кожного покрова, слизистых оболочек, оценка неврологического статуса (симптомы, свидетельствующие о внутричерепных кровоизлияниях), геморрагический синдром (кровотечения из желудочно-кишечного тракта, легких, пупочной ранки, влажных мест и др.).

При массивном КН у новорожденного могут наблюдаться припухлость и цианоз кожи в проекции надпочечников, отечность и цианоз мошонки, общая бледность кожного покрова как симптом развивающейся анемии, а также нарастающие другие клинические признаки анемии (дыхательная недостаточность, тахикардия, артериальная гипотензия) [10, 13, 25, 31, 33].

Развитие симптомов сердечно-сосудистой недостаточности, гиповолемия, артериальная гипотензия и гиповолемический шок могут быть проявлением ОНН при двустороннем КН (см. «Клиническая картина заболевания»).

Лабораторные диагностические исследования

- Новорожденному с подозрением на КН **рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с контролем в динамике для выявления анемии, тромбоцитопении, для диагностики гематологических признаков, свойственных течению инфекционного заболевания [7, 8, 21, 31, 32, 35, 36, 38]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).
- Новорожденному с КН и наличием клинических проявлений с целью исключения ОНН **рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня натрия, калия, глюкозы в крови) [7, 8, 10, 30, 44]. Уровень убедитель-

ности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

- При наличии у новорожденного с КН гиперкалиемии более 6 ммоль/л в сочетании с гипонатриемией менее 130 ммоль/л **рекомендуется** исследование уровня 17-гидроксипрогестерона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и альдостерона [2, 7, 8, 10, 30, 44]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Данные изменения в биохимическом анализе крови общетерапевтическом с дополнительно возможным сочетанием с гипогликемией (менее 2,6 ммоль/л) являются подозрением на ОНН.

- Новорожденному с КН с целью исключения инфекционного заболевания **рекомендуется** определение С-реактивного белка в сыворотке крови [25, 51]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Референсное значение определяется используемым методом и типом анализатора в медицинской организации.

- Новорожденному с КН **рекомендуется** исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением уровня фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), международного нормализованного отношения (МНО) для исключения нарушений в коагуляционном звене системы гемостаза [7, 8, 21, 35]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Всем новорожденным с факторами риска на КН **рекомендуется** проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексного), почек и надпочечников для подтверждения диагноза и исключения других внутренних кровотечений [17–19, 22, 24, 41, 46, 52, 53]. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. У новорожденных ультразвуковой метод, благодаря портативности, чувствительности, неинвазивности и отсутствию ионизирующего излучения, является приоритетным методом визуализации как для предварительной диагностики, так и для последующей оценки динамики заболевания. По данным УЗИ нормальные надпочечники обычно хорошо видны у новорожденных детей [19].

Изменения надпочечников при КН по данным УЗИ могут быть различными. На ранних стадиях, когда есть свежие кровоизлияния, надпочечники увеличиваются в размерах и становятся гиперэхогенными. По мере лизирования крови центральная область становится все более гипоехогенной спустя 1–2 недели с момента кровоизлияния, в конечном итоге может остаться только ободок обызвестления [5].

Дифференциальный диагноз проводится со следующими заболеваниями: киста надпочечника, абсцесс надпочечника,

нейробластома или другие солидные опухоли, киста кишечника, селезенки, кистозная лимфангиома, врожденная дисфункция коры надпочечников [5, 6, 12, 19, 24, 27, 29, 34, 50].

- Новорожденному с КН **рекомендуется** селективное проведение компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с целью дифференциальной диагностики [12, 19, 24, 46]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Данные исследования проводятся при технической возможности медицинской организации (МО). Использование компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) эффективно для подтверждения наличия продолжающегося кровотечения, прогрессирования гемосидероза надпочечника, диагностики опухоли (нейробластома — самая распространенная злокачественная опухоль, выявляемая в перинатальный период; первично чаще располагается именно в области надпочечника, может быть солидной, кистозно-солидной, возможно динамическое изменение структуры опухоли [12].

- Новорожденному с КН для оценки наличия внутричерепного кровоизлияния **рекомендуется** проведение нейросонографии (НСГ) [7, 8, 21]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Угнетение, судороги, срыгивания требуют неврологического обследования для исключения органической патологии головного мозга. При неосложненных вариантах КН результаты инструментальной визуализации не показывают отклонений от нормы [10].

- Новорожденному с КН **рекомендуется** суточное мониторирование артериального давления [7, 45, 46, 50, 51]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Иные диагностические исследования

- Новорожденному с КН **рекомендуется** консультация врача-эндокринолога для определения дальнейшей тактики лечения при следующих состояниях [2, 3, 8, 10, 42, 56]:
- при признаках острой надпочечниковой недостаточности (см. «Клиническая картина заболевания»);
- при двустороннем кровоизлиянии в надпочечники;
- наличии в биохимическом анализе крови гиперкалиемии (более 6 ммоль/л) в сочетании с гипонатриемией (менее 130 ммоль/л);
- при наличии гипогликемии (менее 2,6 ммоль/л).
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).
- При проведении дифференциальной диагностики обследования новорожденному с КН **рекомендуется** консультация врача — детского хирурга для определения дальнейшей тактики ведения [7, 8, 10, 12, 19].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

ЛЕЧЕНИЕ

Изолированное КН у новорожденного обычно не требует медикаментозного или хирургического лечения и характеризуется регрессом симптомов и поражения надпочечника в течение 20–165 дней жизни [36]. Консервативная тактика и динамическое наблюдение при ведении детей с КН общепризнана.

- Новорожденному с двусторонним КН при развитии ОНН рекомендуется введение гидрокортизона (код АТХ H02AB) методом внутривенного введения лекарственных препаратов в начальной дозе 50 мг/м² в сутки в три введения для стабилизации АД [31, 56]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Дальнейшая тактика ведения ОНН определяется врачом-эндокринологом.

При недоступности гидрокортизона (код АТХ H02AB) возможно использование преднизолона (код АТХ H02AB) (раствор для внутривенного и внутримышечного введения), что не является предпочтительным [55].

Клинические проявления ОНН см. в разделе «Клиническая картина заболевания».

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

Основным методом профилактики КН может быть снижение травматичности процесса родов, избрание наиболее щадящей тактики родоразрешения, исходя из особенностей каждой отдельной клинической ситуации.

У новорожденных, перенесших КН, сохраняется риск развития хронической надпочечниковой недостаточности.

Диспансерное наблюдение проводится профильными специалистами (врач-эндокринолог, врач-гематолог, врач — детский хирург и др.) в зависимости от сопутствующей патологии и наличия осложнений.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Обследование новорожденных с КН проводится в стационарных условиях (в отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНИД) и отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН)).

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию (ОПНИД, ОРИТН) является наличие симптомов заболевания (описанных в разделе «Клиническая картина заболевания») и данных УЗИ.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

- 1) удовлетворительное состояние;
- 2) достигнута стабилизация состояния ребенка, отсутствует продолжающееся кровотечение;

- 3) выполнена диагностика наиболее вероятных заболеваний, при которых могут присутствовать КН.
- 4) отсутствуют другие противопоказания к выписке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кровоизлияние в надпочечники у новорожденного — относительно редкое патологическое состояние, которое может приводить к частичной или полной потере гормональной функции органа. Факторами риска являются травматичные роды, макросомия, гипоксия, артериальная гипотензия, коагулопатия, сепсис и опухоль.

Симптоматика КН мало специфична, что затрудняет раннюю диагностику заболевания. Изолированное КН у новорожденного обычно не требует медикаментозного или хирургического лечения и характеризуется регрессом симптомов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и

подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баиров Г.И., Куц Н.Л. Родовая травма органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В кн.: Повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства у детей. Киев; 1975.
2. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Учебное пособие. Шабалов Н.П., ред. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2022.
3. Иванов Д.О., Мавропуло Т.К. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с заболеваниями надпочечников (проект). 2016.
4. Власюк В.В., Иванов Д.О. Клинические рекомендации по диагностике и лечению родовой травмы (проект). СПб.; 2016.
5. Корб Т.А., Чернина В.Ю., Блохин И.А. и др. Визуализация надпочечников: в норме и при патологии (обзор литературы). Проблемы эндокринологии. 2021;67(3):26–36. DOI: 10.14341/probl12752.
6. Пыков М.И., Макушева В.Г., Ефимов М.С. и др. Ультразвуковая оценка надпочечников у новорожденных детей. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010;5:44–53.
7. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023.
8. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. Н.П. Шабалов, ред. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
9. Панибратец К.А., Кенжебаева А.В., Тубина А.М., Ибраева Л.Г. Кровоизлияние в надпочечники у новорожденного при родовой травме. Медицина и экология. 2017;1:166–169.
10. Руководство по перинатологии: в 2 т. Д.О. Иванов, ред. Т. 2. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Информ-Навигатор; 2019.
11. Феоктистова Е.В., Ускова Н.Г., Варфоломеева С.Р. и др. Дифференциальная диагностика кистозной формы нейробластомы и кровоизлияния в надпочечник у детей первых месяцев жизни. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017;16(1):62–68.
12. Acharya S., Jayabose S., Kogan S.J. et al. Prenatally diagnosed neuroblastoma. Cancer. 1997;80(2):304–310. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970715)80:2<304:aid-cnrcr19>3.0.co;2-y.
13. Avolio L., Fusillo M., Ferrari G. et al. Neonatal adrenal hemorrhage manifesting as acute scrotum: timely diagnosis prevents unnecessary surgery. Urology. 2002;59(4):601. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01610-7.
14. Badawy M., Gaballah A.H., Ganeshan D. et al. Adrenal hemorrhage and hemorrhagic masses; diagnostic workup and imaging findings. Br J Radiol. 2021;94(1127):20210753. DOI: 10.1259/bjr.20210753.
15. Bergami G., Malena S., Di Mario M., Fariello G. L'ecografia nel follow-up dell'emorragia surrenalica in età neonatale. Presentazione di 14 casi [Echography in the follow-up of neonatal adrenal hemorrhage. The presentation of 14 cases]. Radiol Med. 1990;79(5):474–478. (In Italian).
16. Black J., Williams D.I. Natural history of adrenal haemorrhage in the newborn. Arch Dis Child. 1973;48(3):183–190. DOI: 10.1136/adsc.48.3.183.
17. Chang T.A., Chen C.H., Liao M.F., Chen C.H. Asymptomatic neonatal adrenal hemorrhage. Clin Neonatol. 1998;5:23–26.
18. Chen C.H., Chang T.A. The value of ultrasound in the diagnosis and management of neonatal adrenal hemorrhage. Chin J Radiol. 1999;24:107–111.
19. Costa M.R., Costa T.R., Leite M.S. et al. Atypical presentation of intra-abdominal extralobar pulmonary sequestration detected in prenatal care: a case report. Rev Paul Pediatr. 2016;34(2):243–246. DOI: 10.1016/j.rpped.2015.10.003.
20. Cozzi D.A., Mele E., Ceccanti S. et al. Long-term follow-up of the “wait and see” approach to localized perinatal adrenal neuroblas-

- toma. *World J Surg.* 2013;37(2):459–465. DOI: 10.1007/s00268-012-1837-0.
21. Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic Challenges in Neonates. *Front Pediatr.* 2021;9:627715. DOI: 10.3389/fped.2021.627715.
 22. Demirel N., Başı A.Y., Zenciroğlu A., Taşci-Yıldız Y. Adrenal bleeding in neonates: report of 37 cases. *Turk J Pediatr.* 2011;53(1):43–47. PMID: 21534338.
 23. Duman N., Oren H., Gülcan H. et al. Scrotal hematoma due to neonatal adrenal hemorrhage. *Pediatr Int.* 2004;46(3):360–362. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01898.x.
 24. Eo H., Kim J.H., Jang K.M. et al. Comparison of clinico-radiological features between congenital cystic neuroblastoma and neonatal adrenal hemorrhagic pseudocyst. *Korean J Radiol.* 2011;12(1):52–58. DOI: 10.3348/kjr.2011.12.1.52.
 25. Esslami G.G., Moienafshar A. Neonatal bilateral adrenal hemorrhage and adrenal insufficiency accompanied by Subgaleal hematoma: a case report with brief review of literature. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):248. DOI: 10.1186/s12887-022-03314-1.
 26. Folligan K., Bouvier R., Targe F. et al. Le développement de la surrénale humaine [Development of the human adrenal glands]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2005;66(4):325–332. (In French). DOI: 10.1016/s0003-4266(05)81789-5.
 27. Hwang S.M., Yoo S.Y., Kim J.H., Jeon T.Y. Congenital adrenal neuroblastoma with and without cystic change: differentiating features with an emphasis on the of value of ultrasound. *Am J Roentgenol.* 2016; 207(5):1105–1111. DOI: 10.2214/AJR.16.16452.
 28. Katar S., Öztürkmen-Akay H., Devecioğlu C., Taşkesen M. A rare cause of hyperbilirubinemia in a newborn: bilateral adrenal hematoma. *Turk J Pediatr.* 2008;50(5):485–487. PMID: 19102056.
 29. Koplewitz B.Z., Daneman A., Cutz E., Hellmann J. Neonatal adrenal congestion: a sonographic-pathologic correlation. *Pediatr Radiol.* 1998;28(12):958–962. DOI: 10.1007/s002470050509.
 30. Lakra M.S., Lakhkar B.B., Taksande A. et al. A rare and unusual case of hypernatremic dehydration in a newborn presenting with adrenal haemorrhage and leading to acute kidney injury. *Cureus.* 2024;16(5):e61265. DOI: 10.7759/cureus.61265.
 31. Lee C., Hirschman L., York T., Newton P. Bilateral adrenal hemorrhage and severe anemia in a neonate. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2024;2024(1):23-0091. DOI: 10.1530/EDM-23-0091.
 32. Lee M.C., Lin L.H. Ultrasound screening of neonatal adrenal hemorrhage. *Acta Paediatr Taiwan.* 2000;41(6):327–330. PMID: 11198940.
 33. Miele V., Galluzzo M., Patti G. et al. Scrotal hematoma due to neonatal adrenal hemorrhage: the value of ultrasonography in avoiding unnecessary surgery. *Pediatr Radiol.* 1997;27(8):672–674. DOI: 10.1007/s002470050209.
 34. Moon S.B., Shin H.B., Seo J.M., Lee S.K. Clinical features and surgical outcome of a suprarenal mass detected before birth. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(3):241–246. DOI: 10.1007/s00383-009-2531-7.
 35. Peng T., Shan Y., Zhang P., Cheng G. Bleeding in neonates with severe thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):730. DOI: 10.1186/s12887-022-03802-4.
 36. Postek G., Streich H., Narębski K. Assessment of diagnostic methods in adrenal gland hemorrhage in neonates on the basis of own material from the years 2007–2011. *Pol J Radiol.* 2011;76(3):62–64. PMID: 22802844.
 37. Qureshi U.A., Ahmad N., Rasool A., Choh S. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as late onset neonatal jaundice. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2009;14(4):221–223. DOI: 10.4103/0971-9261.59607.
 38. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):F359–64. DOI: 10.1136/fn.88.5.f359.
 39. Roupakias S., Papoutsakis M., Mitsakou P. Blunt adrenal gland trauma in the pediatric population. *Asian J Surg.* 2011;34(3):103–110. DOI: 10.1016/j.asjsur.2011.08.003.
 40. Rumińska M., Welc-Dobies J., Lange M., Maciejewska J., Pyrzak B., Brzewski M. Wylew do nadnerczy u noworodków: czynniki ryzyka i postępowanie diagnostyczno-kliniczne [Adrenal haemorrhage in neonates: risk factors and diagnostic and clinical procedure]. *Med Wieku Rozwoj.* 2008;12(1):457–462. (In Polish). PMID: 18663265.
 41. Sauvat F., Sarnacki S., Brisse H. et al. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study. *Cancer.* 2002;94(9):2474–2480. DOI: 10.1002/cncr.10502.
 42. Shimokaze T., Akaba K., Saito E. Late-onset glucocorticoid-responsive circulatory collapse in preterm infants: clinical characteristics of 14 patients. *Tohoku J Exp Med.* 2015;235(3):241–248. DOI: 10.1620/tjem.235.241.
 43. Shulman D.I., Palmert M.R., Kemp S.F.; Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics.* 2007;119(2):e484–94. DOI: 10.1542/peds.2006-1612.
 44. Simon D.R., Palese M.A. Clinical update on the management of adrenal hemorrhage. *Curr Urol Rep.* 2009;10(1):78–83. DOI: 10.1007/s11934-009-0014-y.
 45. Singh J., Dalal P., Bhalla K., Rattan K.N. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as prolonged hyperbilirubinemia. *J Neonatal Surg.* 2016;5(2):22. PMID: 27123406.
 46. Slapa R.Z., Jakubowski W.S., Dobruch-Sobczak K. et al. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J Ultrason.* 2015;15(63):377–387. DOI: 10.15557/JoU.2015.0035.
 47. Smitthimedhin A., Rubio E.I., Blask A.R., Loomis J.M., Bulas D.I. Normal size of the fetal adrenal gland on prenatal magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol.* 2020;50(6):840–847. DOI: 10.1007/s00247-020-04629-w.
 48. Tân T.J., Hung Y.L., Shen C.M., Hsieh W.S. Adrenal hemorrhage in neonates: Incidence, perinatal characteristics and follow-up outcomes. *Pediatr Neonatol.* 2025;66(1):66–70. DOI: 10.1016/j.pedneo.2023.11.013.
 49. Tank E.S., Davis R., Holt J.F., Morley G.W. Mechanisms of trauma during breech delivery. *Obstet Gynecol.* 1971;38(5):761–767. PMID: 5165479.
 50. Thompson D., Vo K.T., London W.B. et al. Identification of patient subgroups with markedly disparate rates of MYCN amplification in neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma

- Risk Group project. *Cancer*. 2016;122(6):935–945. DOI: 10.1002/cncr.29848.
51. Toti M.S., Ghirri P., Bartoli A. et al. Adrenal hemorrhage in newborn: how, when and why — from case report to literature review. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):58. DOI: 10.1186/s13052-019-0651-9.
 52. Velaphi S.C., Perlman J.M. Neonatal adrenal hemorrhage: clinical and abdominal sonographic findings. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40(10):545–548. DOI: 10.1177/000992280104001002.
 53. Wang C.H., Chen S.J., Yang L.Y., Tang R.B. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as a multiloculated cystic mass. *J Chin Med Assoc*. 2008;71(9):481–484. DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70153-9.
 54. Xu R., Zhu Z., Tang W. et al. Zone-specific reference ranges of fetal adrenal artery Doppler indices: a longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):774. DOI: 10.1186/s12884-020-03480-z.
 55. Yiğit Ş., Türkmen M., Tuncer O., Taşkın E., Güran T., Abacı A., Çatlı G., Tarım Ö. Neonatal adrenal insufficiency: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S239–S243. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01822.
 56. Zessis N.R., Nicholas J.L., Stone S.I. Severe bilateral adrenal hemorrhages in a newborn complicated by persistent adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018; 2018:17-0165. DOI: 10.1530/EDM-17-0165.

REFERENCES

1. Bairov G.I., Kushch N.L. Birth trauma of abdominal organs and retroperitoneal space. In: *Injuries of abdominal organs and retroperitoneal space in children*. Kyiv; 1975. (In Russian).
2. *Diagnostics and treatment of endocrine diseases in children and adolescents. Study guide*. Shabalov N.P., ed. 6th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2022.
3. Ivanov D.O., Mavropulo T.K. Clinical guidelines for the management and therapy of newborns with adrenal diseases (draft). 2016. (In Russian).
4. Vlasjuk V.V., Ivanov D.O. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of birth injury (draft). Saint Petersburg; 2016. (In Russian).
5. Korb T.A., Chernina V.Yu., Blokhin I.A., et al. Visualization of the adrenal glands: in norm and in pathology (literature review). *Problemy endokrinologii*. 2021;67(3):26–36. (In Russian). DOI: 10.14341/probl12752.
6. Pykov M.I., Makusheva V.G., Efimov M.S. et al. Ultrasound evaluation of the adrenal glands in newborns. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2010;5:44–53. (In Russian).
7. *Neonatology: national manual*: in 2 vol. N.N. Volodin, D.N. Degtyarev, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russian).
8. *Neonatology: a textbook*: in 2 vol. N.P. Shabalov, ed. 5th ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russian).
9. Panibratets K.A., Kenzhebaeva A.V., Tubina A.M., Ibraeva L.G. Hemorrhage in the adrenal glands in a newborn with birth injury. *Medsina i ekologiya*. 2017;1:166–169. (In Russian).
10. *Handbook of Perinatology*: in 2 vol. D.O. Ivanov, ed. Vol. 2. 2nd ed., corrected and supplemented. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. (In Russian).
11. Feoktistova E.V., Uskova N.G., Varfolomeeva S.R. et al. Differential diagnostics of cystic neuroblastoma and adrenal hemorrhage in children of the first months of life. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2017;16(1):62–68. (In Russian).
12. Acharya S., Jayabose S., Kogan S.J. et al. Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer*. 1997;80(2):304–310. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970715)80:2<304:aid-cncr19>3.0.co;2-y.
13. Avolio L., Fusillo M., Ferrari G. et al. Neonatal adrenal hemorrhage manifesting as acute scrotum: timely diagnosis prevents unnecessary surgery. *Urology*. 2002;59(4):601. DOI: 10.1016/s0090-4295(01)01610-7.
14. Badawy M., Gaballah A.H., Ganeshan D. et al. Adrenal hemorrhage and hemorrhagic masses; diagnostic workup and imaging findings. *Br J Radiol*. 2021;94(1127):20210753. DOI: 10.1259/bjr.20210753.
15. Bergami G., Malena S., Di Mario M., Fariello G. L'ecografia nel follow-up dell'emorragia surrenalica in età neonatale. Presentazione di 14 casi [Echography in the follow-up of neonatal adrenal hemorrhage. The presentation of 14 cases]. *Radiol Med*. 1990;79(5):474–478. (In Italian).
16. Black J., Williams D.I. Natural history of adrenal haemorrhage in the newborn. *Arch Dis Child*. 1973;48(3):183–190. DOI: 10.1136/adsc.48.3.183.
17. Chang T.A., Chen C.H., Liao M.F., Chen C.H. Asymptomatic neonatal adrenal hemorrhage. *Clin Neonatol*. 1998;5:23–26.
18. Chen C.H., Chang T.A. The value of ultrasound in the diagnosis and management of neonatal adrenal hemorrhage. *Chin J Radiol*. 1999;24:107–111.
19. Costa M.R., Costa T.R., Leite M.S. et al. Atypical presentation of intra-abdominal extralobar pulmonary sequestration detected in prenatal care: a case report. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(2):243–246. DOI: 10.1016/j.rpped.2015.10.003.
20. Cozzi D.A., Mele E., Ceccanti S. et al. Long-term follow-up of the “wait and see” approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma. *World J Surg*. 2013;37(2):459–465. DOI: 10.1007/s00268-012-1837-0.
21. Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic Challenges in Neonates. *Front Pediatr*. 2021;9:627715. DOI: 10.3389/fped.2021.627715.
22. Demirel N., Baş A.Y., Zenciroğlu A., Taşci-Yıldız Y. Adrenal bleeding in neonates: report of 37 cases. *Turk J Pediatr*. 2011;53(1):43–47. PMID: 21534338.
23. Duman N., Oren H., Gülcan H. et al. Scrotal hematoma due to neonatal adrenal hemorrhage. *Pediatr Int*. 2004;46(3):360–362. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01898.x.
24. Eo H., Kim J.H., Jang K.M. et al. Comparison of clinico-radiological features between congenital cystic neuroblastoma and neonatal adrenal hemorrhagic pseudocyst. *Korean J Radiol*. 2011;12(1):52–58. DOI: 10.3348/kjr.2011.12.1.52.

25. Esslami G.G., Moienafshar A. Neonatal bilateral adrenal hemorrhage and adrenal insufficiency accompanied by Subgaleal hematoma: a case report with brief review of literature. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):248. DOI: 10.1186/s12887-022-03314-1.
26. Folligan K., Bouvier R., Targe F. et al. Le développement de la surrénale humaine [Development of the human adrenal glands]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2005;66(4):325–332. (In French). DOI: 10.1016/s0003-4266(05)81789-5.
27. Hwang S.M., Yoo S.Y., Kim J.H., Jeon T.Y. Congenital adrenal neuroblastoma with and without cystic change: differentiating features with an emphasis on the value of ultrasound. *Am J Roentgenol.* 2016; 207(5):1105–1111. DOI: 10.2214/AJR.16.16452.
28. Katar S., Öztürkmen-Akay H., Devocioğlu C., Taşkesen M. A rare cause of hyperbilirubinemia in a newborn: bilateral adrenal hematoma. *Turk J Pediatr.* 2008;50(5):485–487. PMID: 19102056.
29. Koplewitz B.Z., Daneman A., Cutz E., Hellmann J. Neonatal adrenal congestion: a sonographic-pathologic correlation. *Pediatr Radiol.* 1998;28(12):958–962. DOI: 10.1007/s002470050509.
30. Lakra M.S., Lakhkar B.B., Taksande A. et al. A rare and unusual case of hypernatremic dehydration in a newborn presenting with adrenal haemorrhage and leading to acute kidney injury. *Cureus.* 2024;16(5):e61265. DOI: 10.7759/cureus.61265.
31. Lee C., Hirschman L., York T., Newton P. Bilateral adrenal hemorrhage and severe anemia in a neonate. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2024;2024(1):23-0091. DOI: 10.1530/EDM-23-0091.
32. Lee M.C., Lin L.H. Ultrasound screening of neonatal adrenal hemorrhage. *Acta Paediatr Taiwan.* 2000;41(6):327–330. PMID: 11198940.
33. Miele V., Galluzzo M., Patti G. et al. Scrotal hematoma due to neonatal adrenal hemorrhage: the value of ultrasonography in avoiding unnecessary surgery. *Pediatr Radiol.* 1997;27(8):672–674. DOI: 10.1007/s002470050209.
34. Moon S.B., Shin H.B., Seo J.M., Lee S.K. Clinical features and surgical outcome of a suprarenal mass detected before birth. *Pediatr Surg Int.* 2010;26(3):241–246. DOI: 10.1007/s00383-009-2531-7.
35. Peng T., Shan Y., Zhang P., Cheng G. Bleeding in neonates with severe thrombocytopenia: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):730. DOI: 10.1186/s12887-022-03802-4.
36. Postek G., Streich H., Narębski K. Assessment of diagnostic methods in adrenal gland hemorrhage in neonates on the basis of own material from the years 2007–2011. *Pol J Radiol.* 2011;76(3):62–64. PMID: 22802844.
37. Qureshi U.A., Ahmad N., Rasool A., Choh S. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as late onset neonatal jaundice. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2009;14(4):221–223. DOI: 10.4103/0971-9261.59607.
38. Roberts I., Murray N.A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(5):F359–64. DOI: 10.1136/fn.88.5.f359.
39. Roupakias S., Papoutsakis M., Mitsakou P. Blunt adrenal gland trauma in the pediatric population. *Asian J Surg.* 2011;34(3):103–110. DOI: 10.1016/j.asjsur.2011.08.003.
40. Rumińska M., Welc-Dobies J., Lange M., Maciejewska J., Pyrzak B., Brzewski M. Wylew do nadnerczy u noworodków: czynniki ryzyka i postępowanie diagnostyczno-kliniczne [Adrenal haemorrhage in neonates: risk factors and diagnostic and clinical procedure]. *Med Wieku Rozwoj.* 2008 ;12(1):457–462. (In Polish). PMID: 18663265.
41. Sauvat F., Sarnacki S., Brisse H. et al. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study. *Cancer.* 2002;94(9):2474–2480. DOI: 10.1002/cncr.10502.
42. Shimokaze T., Akaba K., Saito E. Late-onset glucocorticoid-responsive circulatory collapse in preterm infants: clinical characteristics of 14 patients. *Tohoku J Exp Med.* 2015;235(3):241–248. DOI: 10.1620/tjem.235.241.
43. Shulman D.I., Palmert M.R., Kemp S.F.; Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics.* 2007;119(2):e484–94. DOI: 10.1542/peds.2006-1612.
44. Simon D.R., Palese M.A. Clinical update on the management of adrenal hemorrhage. *Curr Urol Rep.* 2009;10(1):78–83. DOI: 10.1007/s11934-009-0014-y.
45. Singh J., Dalal P., Bhalla K., Rattan K.N. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as prolonged hyperbilirubinemia. *J Neonatal Surg.* 2016;5(2):22. PMID: 27123406.
46. Slapa R.Z., Jakubowski W.S., Dobruch-Sobczak K. et al. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J Ultrason.* 2015;15(63):377–387. DOI: 10.15557/JoU.2015.0035.
47. Smitthimedhin A., Rubio E.I., Blask A.R., Loomis J.M., Bulas D.I. Normal size of the fetal adrenal gland on prenatal magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol.* 2020;50(6):840–847. DOI: 10.1007/s00247-020-04629-w.
48. Tân T.J., Hung Y.L., Shen C.M., Hsieh W.S. Adrenal hemorrhage in neonates: Incidence, perinatal characteristics and follow-up outcomes. *Pediatr Neonatol.* 2025;66(1):66–70. DOI: 10.1016/j.pedneo.2023.11.013.
49. Tank E.S., Davis R., Holt J.F., Morley G.W. Mechanisms of trauma during breech delivery. *Obstet Gynecol.* 1971;38(5):761–767. PMID: 5165479.
50. Thompson D., Vo K.T., London W.B. et al. Identification of patient subgroups with markedly disparate rates of MYCN amplification in neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Cancer.* 2016;122(6):935–945. DOI: 10.1002/cncr.29848.
51. Toti M.S., Ghirri P., Bartoli A. et al. Adrenal hemorrhage in newborn: how, when and why — from case report to literature review. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):58. DOI: 10.1186/s13052-019-0651-9.
52. Velaphi S.C., Perlman J.M. Neonatal adrenal hemorrhage: clinical and abdominal sonographic findings. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40(10):545–548. DOI: 10.1177/000992280104001002.
53. Wang C.H., Chen S.J., Yang L.Y., Tang R.B. Neonatal adrenal hemorrhage presenting as a multiloculated cystic mass. *J Chin Med Assoc.* 2008;71(9):481–484. DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70153-9.
54. Xu R., Zhu Z., Tang W. et al. Zone-specific reference ranges of fetal adrenal artery Doppler indices: a longitudinal study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):774. DOI: 10.1186/s12884-020-03480-z.

55. Yiğit Ş., Türkmen M., Tuncer O., Taşkın E., Güran T., Abacı A., Çatlı G., Tarım Ö. Neonatal adrenal insufficiency: Turkish Neonatal and Pediatric Endocrinology and Diabetes Societies consensus report. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S239–S243. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01822.

56. Zessis N.R., Nicholas J.L., Stone S.I. Severe bilateral adrenal hemorrhages in a newborn complicated by persistent adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018; 2018:17-0165. DOI: 10.1530/EDM-17-0165.

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный неонатолог Минздрава России, 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; e-Library SPIN: 4437-9626; e-mail: delopro@gpmu.org.ru

Александра Сергеевна Панченко, 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: 0000-0003-2313-3941; e-Library SPIN: 9552-2350; e-mail: sashawomen18@mail.ru

Екатерина Николаевна Балашова, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова, доцент кафедры неонатологии института неонатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbal99@gmail.com

Тамара Владимировна Белоусова, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-4234-9353; e-Library SPIN: 9651-0155; e-mail: belousovav03@yandex.ru

* **Елена Венедиктовна Бем**, 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; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0008-9337-5667; e-Library SPIN: 2811-5938; e-mail: e.bohm@inbox.ru

Дмитрий Сергеевич Додров, заместитель главного врача по педиатрии, ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», Екатеринбург, Россия; ORCID: 0000-0002-8268-4172; e-mail: dodrov78@mail.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Chief neonatologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining 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; e-Library SPIN: 4437-9626; e-mail: delopro@gpmu.org.ru

Alexandra S. Panchenko, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-2313-3941; e-Library SPIN: 9552-2350; e-mail: sashawomen18@mail.ru

Ekaterina N. Balashova, MD, PhD, Leading researcher of the Department of Resuscitation and Intensive Care named after prof. A.G. Antonov, Associate Professor of the Department of Neonatology of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbal99@gmail.com

Tamara V. Belousova, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0002-4234-9353; e-Library SPIN: 9651-0155; e-mail: belousovav03@yandex.ru

* **Elena V. Bem**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0008-9337-5667; e-Library SPIN: 2811-5938; e-mail: e.bohm@inbox.ru

Dmitry S. Dodrov, Deputy Chief Physician for Pediatrics, State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Yekaterinburg Clinical Perinatal Center", Yekaterinburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8268-4172; e-mail: dodrov78@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Назар Мартович Зеленин, врач — анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации новорожденных Перинатального центра, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-Library SPIN: 1101-2442; e-mail: Piorun1944@gmail.com

Ольга Леонидовна Ксенофонтова, канд. мед. наук, главный внештатный неонатолог Минздрава Свердловской области, главный врач, ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», Екатеринбург, Россия; ORCID: 0000-0001-6842-6532; eLibrary SPIN: 9965-8110; e-mail: olga_ksenofontova@rambler.ru

Марина Ивановна Леваднева, заведующая отделением физиологии новорожденных перинатального центра, ассистент 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: 0000-0001-6716-7567; e-Library SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Ирина Владимировна Мызникова, заведующая отделением патологии новорожденных и детей раннего возраста перинатального центра, ассистент 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: 0000-0002-8624-1854; e-mail: irinayurko2014@yandex.ru

Светлана Евгеньевна Павлова, ассистент 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: 0000-0001-5423-0950; e-Library SPIN: 1761-4768; e-mail: svetlanapav.spb@mail.ru

Елена Валерьевна Плотникова, 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: 0000-0003-1104-7368; e-Library SPIN: 1494-3559; e-mail: miss.plotnicko@yandex.ru

Лариса Андреевна Романова, 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: 0000-0003-0828-5491; e-Library SPIN: 6460-5491; e-mail: l_romanova2011@mail.ru

AUTHORS' INFO

Nazar M. Zelenin, anesthesiologist-resuscitator, Head of the Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-Library SPIN: 1101-2442; e-mail: Piorun1944@gmail.com

Olga L. Ksenofontova, MD, PhD, Chief Neonatologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Chief Physician State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Yekaterinburg Clinical Perinatal Center", Yekaterinburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6842-6532; eLibrary SPIN: 9965-8110; e-mail: olga_ksenofontova@rambler.ru

Marina I. Levadneva, Head of the Department of Newborn Physiology at the Perinatal Center, Assistant Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6716-7567; e-Library SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Irina V. Myznikova, Head of the Department of Pathology of Newborns and Young Children of the Perinatal Center, Assistant Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8624-1854; e-mail: irinayurko2014@yandex.ru

Svetlana E. Pavlova, Assistant Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5423-0950; e-Library SPIN: 1761-4768; e-mail: svetlanapav.spb@mail.ru

Elena V. Plotnikova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases named after Professor I. M. Vorontsov of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1104-7368; e-Library SPIN: 1494-3559; e-mail: miss.plotnicko@yandex.ru

Larisa A. Romanova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0828-5491; e-Library SPIN: 6460-5491; e-mail: l_romanova2011@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Юлия Леонидовна Скородок, 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: 0000-0001-7906-7408; e-Library SPIN: 8111-3632; e-mail: julia_skorodok@mail.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; e-Library SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

Лариса Арзумановна Федорова, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9747-762X; e-Library SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

Евгений Вячеславович Шестак, канд. мед. наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», Екатеринбург, Россия; ORCID: 0000-0003-3445-2956; e-Library SPIN: 1337-1492; e-mail: shestakev@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Yulia L. Skorodok, MD, PhD, Associate Professor of the Department Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-7906-7408; e-Library SPIN: 8111-3632; e-mail: julia_skorodok@mail.ru

Galina N. Chumakova — MD, PhD, Dr. Sci (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining 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; e-Library SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

Larisa A. Fedorova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9747-762X; e-Library SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

Evgenii V. Shestak, MD, PhD, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3445-2956; eLibrary SPIN: 1337-1492; e-mail: shestakev@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Физическое развитие и компонентный состав тела у детей с экстренной патологией мочевых путей

Ф.Ш. Мавлянов¹, Ф.М. Тухтаев¹, Ш.Х. Мавлянов¹, Е.В. Соснин²,
М.Г. Косицына², П.А. Панкратова², Ф.А. Попов², В.А. Колосюк²

¹ Самаркандский государственный медицинский университет, г. Самарканд Республика Узбекистан

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Количество работ о применении биоимпедансного анализа в детской хирургии несоизмеримо мало, а в отечественной литературе имеются единичные публикации, что вызывает необходимость исследования возможностей биоимпедансометрии как объективного метода изучения течения патологических процессов.

Цель. Оценить физическое развитие и компонентный состав тела у детей с экстренной патологией мочевых путей.

Материалы и методы. Биоимпедансометрия с применением анализатора состава тела человека InBody 230 проведена 45 детям мужского пола в возрасте от 7 до 18 лет, госпитализированных в экстренном порядке с мочекаменной болезнью.

Результаты. Биоимпедансный анализ состава тела мальчиков с экстренной патологией мочевых путей выявил уменьшение мышечной массы и общего уровня жидкости в организме.

Выводы. Выявлена задержка физического развития у мальчиков с мочекаменной болезнью, проявляющаяся в задержке роста и дефиците массы тела во всех возрастных периодах. Индекс массы тела отражал дефицит нутритивного статуса, что подтверждалось данными биоимпедансометрии. Изменения в компонентном составе тела отмечались во всех возрастных группах мальчиков в виде дефицита общей мышечной массы, жировой массы, процентной доли жировой массы и уровня общей жидкости в организме. Данные явления сопровождались низким уровнем основного обмена в организме, отмеченным во всех возрастных группах мальчиков.

Ключевые слова: биоимпедансометрия, дети, мочекаменная болезнь, компонентный состав тела, физическое развитие

Как цитировать

Мавлянов Ф.Ш., Тухтаев Ф.М., Мавлянов Ш.Х., Соснин Е.В., Косицына М.Г., Панкратова П.А., Попов Ф.А., Колосюк В.А. Физическое развитие и компонентный состав тела у детей с экстренной патологией мочевых путей. *Педиатр.* 2025;16(2):18–28. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.96.002>

Physical development and body component composition in children with emergency urinary tract pathology

Farkhod Sh. Mavlyanov¹, Firdavs M. Tukhtaev¹, Shavkat Kh. Mavlyanov¹,
Evgeny V. Sosnin², Maria G. Kositsyna², Polina A. Pankratova²,
Fyodor A. Popov², Vadim A. Kolosyuk²

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. The number of works on the use of bioimpedance analysis in pediatric surgery is disproportionately small, and there are only isolated publications in the domestic literature, which necessitates the study of the possibilities of bioimpedance analysis as an objective method for studying the course of pathological processes.

Aim. To assess physical development and body composition in children with emergency urinary tract pathology.

Material and methods. Bioimpedansometry using the human body composition analyzer "InBody 230" was carried out on 45 male children aged 7 to 18 years who were urgently hospitalized with urolithiasis.

Results. Bioimpedance analysis of the body composition of boys with emergency urinary tract pathology revealed a decrease in muscle mass and total fluid levels in the body, which went unnoticed during the examination.

Conclusions. Delayed physical development was revealed in boys with urolithiasis, manifested in stunted growth and lack of body weight in all age periods. Body mass index reflected a deficiency in nutritional status, which was confirmed by bioimpedance measurements. Changes in body composition were observed in all age groups of boys in the form of deficits in total muscle mass, fat mass, percentage of fat mass and total body fluid levels. These phenomena were accompanied by a low level of basal metabolism in the body, noted in all age groups of boys.

Keywords: bioimpedansometry, children, urolithiasis, body composition, physical development

To cite this article

Mavlyanov FSh, Tukhtaev FM, Mavlyanov ShH, Sosnin EV, Kositsyna MG, Pankratova PA, Popov FA, Kolosyuk VA. Physical development and body component composition in children with emergency urinary tract pathology. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):18–28. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.96.002>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Физическое развитие и нутритивный статус — интегральные показатели здоровья и компенсации хронического заболевания [3, 4, 22, 24, 38, 40, 42]. Однако не всегда таблицы оценки показателей роста, массы и индекса массы тела (ИМТ) показывают истинную картину развития ребенка и состояния его мышечной системы, подкожно-жирового слоя и их соотношения [13, 18, 19, 44, 46]. Литературные данные и показатели физического развития и биоимпедансометрии пациентов с различными хроническими заболеваниями указывают на развитие отклонений со стороны физического развития, нутритивного статуса и компонентного состава тела у детей и подростков [1, 2, 9, 17, 28, 33–35, 44, 47, 48].

Отклонения физического развития от возрастных нормативов и дефицитность нутритивного статуса госпитализированных пациентов отмечают все исследователи [9, 10, 14, 33, 38–40, 42, 49]. Среди пациентов хирургических отделений эти явления более частые [6, 43, 46].

Развитие любого заболевания, с которым приходится встречаться в детской урологической практике, сопряжено с участием двух неразрывно связанных патологических процессов: нарушением водного баланса организма и структурной дезорганизацией клеточных мембран [25, 26, 30, 38]. Хронические заболевания почек оказывают существенное влияние на метаболизм белка, жира [7, 8, 14, 20, 21, 23], изменяют минеральный и водный обмены в организме [3, 16, 21, 37, 41, 48]. Авторы, изучающие физическое развитие детей с хронической болезнью почек, отмечают стагнацию роста, дефицит массы тела у детей во всех возрастных группах [38, 39, 43].

Следует отметить, что в детской хирургической практике все чаще встречается сочетание патологического процесса, требующего оперативного вмешательства, и сопутствующих хронических заболеваний со стороны мочевых путей. В таком случае необходимость хирургического вмешательства на фоне существующего нарушения компонентного состава тела, вполне вероятно, будет иметь более серьезные последствия для роста и развития ребенка [9].

Методов изучения компонентного состава тела много, тем не менее, наиболее простой и малоинвазивный способ биоимпедансного анализа предпочтителен у детей [1, 2, 5, 11, 12, 28, 33–35, 44]. Оценка компонентного состава тела пациентов позволяет спрогнозировать особенности течения заболевания и провести коррекцию терапии [2, 19, 47]. Биоимпедансометрия позволяет оценить водный баланс организма по содержанию внеклеточной, внутриклеточной, общей жидкости в организме [2, 19, 37, 44, 47]. Изучение нарушений водного баланса организма, а также структурной организации клеточных мембран, на наш взгляд, поможет разобраться в тонких механизмах патогенеза заболеваний, что, вполне вероятно, позволит улучшить результат лечения больных. Одним из «жизнеопределяющих условий» существования организма является динамическое равновесие водного баланса [25, 26, 32]. Любые изменения па-

раметров баланса, выходящие за пределы установленной в процессе эволюции нормы, вызывают вначале функциональные, а затем и морфологические нарушения клеток [25, 26, 32].

В компонентном составе тела детей с почечной патологией имеются особые изменения в скелетной мускулатуре и жировой составляющей организма [3, 9, 20, 21]. Так, у детей с минимальными отклонениями скорости клубочковой фильтрации от нормы дефицит массы тела сопровождается низкими показателями мышечной массы, подкожно-жировой клетчатки и висцерального жира [3, 9, 21, 45]. В продвинутых стадиях хронической болезни почек, независимо от причин, вызвавших ухудшение скорости клубочковой фильтрации, стагнация роста сохраняется, а масса тела у 15% детей начинает превышать нормативы, причем за счет накопления подкожно-жирового и висцерального жира, что отражается в результатах биоимпедансометрии [9, 45, 49]. В этом может участвовать нарушение оси кишечный микробиом — почки [29] и особые ограничительные диеты [7, 8, 16, 20, 21]. Выявить начальные изменения в компонентном составе тела, а также ухудшение почечной функции можно как по результатам биоимпедансометрии, так и с помощью современных биомаркеров почечного повреждения [30, 31].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — оценить физическое развитие и компонентный состав тела у детей с экстренной патологией мочевых путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали 45 мальчиков с мочекаменной болезнью, госпитализированных в экстренном порядке в отделение хирургии и сочетанной травмы Самаркандского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи за период с 2020 по 2023 годы. Физическое развитие и компонентный состав тела оценивали в группах детей в зависимости от возрастных периодов, предложенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [5, 27]. Анализ полученных результатов проведен у 15 детей в возрасте от 7 до 11 лет, у 15 мальчиков — от 12 до 15 лет и у 15 пациентов, возраст которых составил от 16 до 18 лет.

Дизайн исследования. Физическое развитие детей (рост и масса тела) оценивали в соответствии с нормативами ВОЗ для данного возраста и пола [26]. Нутритивный статус — по данным индекса массы тела (ИМТ) [26]. Компонентный состав тела изучали методом биоимпедансометрии с применением анализатора состава тела человека InBody 230. Определяли следующие параметры биоимпеданса: общая масса мускулатуры (ОММ), масса жировых тканей в теле (МЖТ), общий уровень жидкостей в организме (ОУЖ), масса свободного жира (МСЖ), процент содержания жира (ПСЖ), индекс основного метаболизма (ИОМ) (рис. 1).

Методика исследования. Принимая во внимание то, что потоотделение и испарения также влияют на результат,

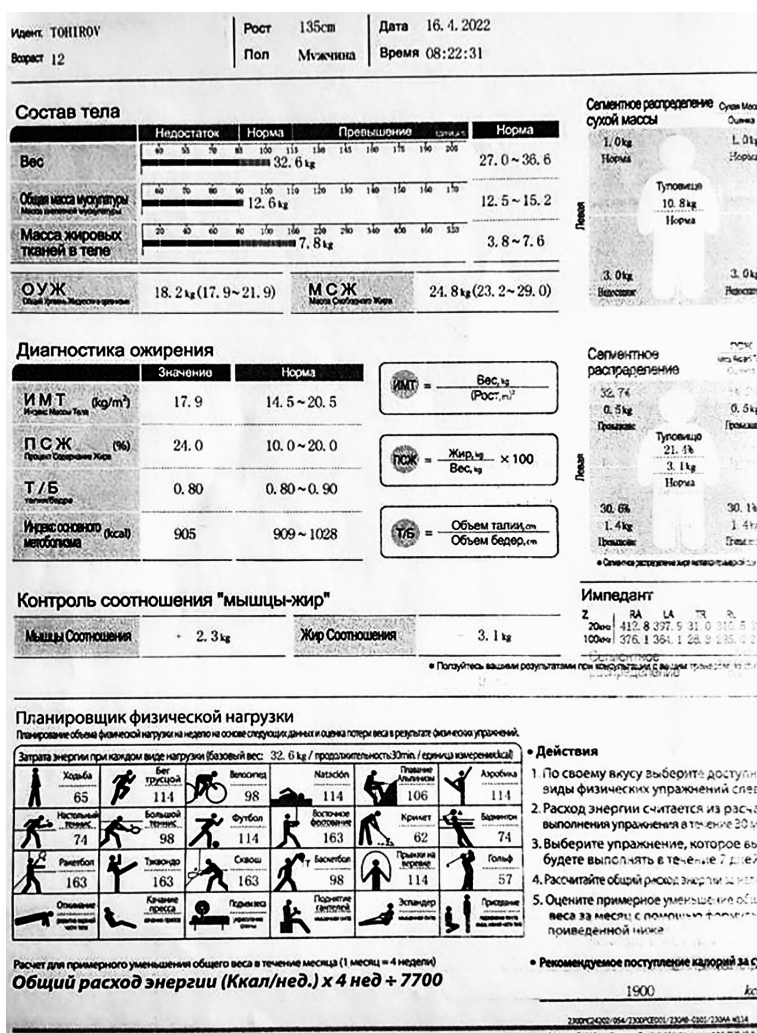


Fig. 1. Technical capabilities of the bioimpedancemetry "InBody 230" device

Таблица 1. Результаты физического развития и нутритивного статуса у детей с мочекаменной болезнью

Table 1. Results of physical development and nutritional status in children with urolithiasis

Данные физического развития (ФР) и нутритивного статуса / Data physical development and nutritional status	Возраст / Age					
	7–11 лет / 7–11 years old		12–15 лет / 12–15 years old		15–18 лет / 15–18 years old	
	значения / result	норма / norm	значения / result	норма / norm	значения / result	норма / norm
Рост (см) / Height (cm)	121,6±6,3	131,7±9,3	134,4±3,7	145,6±5,3	159,7±6,3	168,1 ± 9,5
Вес (кг) / Weight (kg)	25,8±4,2	33,7±6,1	32,8±4,2	44,8±7,2	55,6±4,2	63,7±6,1
Индекс массы тела (кг/м²) / Body mass index (kg/m²)	13,3±2,4	17,4±3,2	16,3±2,4	20,4±2,2	19,3±2,1	22,4±2,2
Индекс основного метаболизма (ккал) / Basal metabolic index (kcal)	767,4±32,3	812,3±38,2	940,4±32,3	1000,3±28,2	767,4±32,3	812,3±38,2

Анализ параметров производился в абсолютных (см, кг) и относительных единицах (%), а также в расчетных показателях (соотношения $\text{кг}/\text{м}^2$). Полученные данные представлены в виде средних величин ($M \pm m$). Достоверность различий

средних величин определяли по t-критерию Стьюдента. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$. Полученные параметры состава тела больного автоматически сравнивались с референтными значениями практически здоровых детей [5, 20, 21, 24, 27].

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью стандартизации полученных данных пациенты были разделены в соответствии с возрастом. В каждой возрастной группе мальчиков с мочекаменной болезнью, госпитализированных в стационар по экстренным показаниям, отмечены значимые отклонения параметров физического развития: стагнация роста и дефицит массы тела ($p < 0,05$) (табл. 1).

По отношению массы тела к росту определяли интегральный показатель нутритивного статуса — ИМТ, по формуле: $\text{ИМТ} = \text{Вес (кг)} / (\text{Рост м})^2$. Значения ИМТ в возрастных группах отражали глубокие нарушения нутритивного статуса, его дефицит. Индекс основного метаболизма (ОИМ), отражающий фактические данные основного обмена у исследуемых пациентов, имел существенные отклонения, особенно в группе

второго детства, у мальчиков от 7 до 11 лет ($p < 0,05$), в последующие возрастные периоды эта тенденция сохранялась.

Учитывая существенную задержку роста, дефицит массы тела, низкие показатели ИМТ и замедление параметров основного обмена, оценка компонентного состава тела была крайне необходимой. На фоне дефицита массы тела и задержки роста, усугубляющихся с возрастом, выявлен дефицит мышечной массы (ОММ), жировой массы тела (МЖТ), массы свободного жира (МСЖ), а также содержания доли жира в процентах от мускулатуры (%ЖМ). В структуре компонентного состава тела оценили общий уровень жидкости в организме (ОУЖ) в зависимости от возраста мальчиков. Обращал на себя внимание дефицит водной составляющей у детей с мочекаменной болезнью, экстренно госпитализированных в хирургический стационар (табл. 2).

Математический анализ результатов биоимпедансометрии показателей состава тела в сравнении с нормативными данными позволил выявить следующее: у мальчиков с экстренной патологией мочевых путей отмечалось уменьшение мышечной массы и общего уровня жидкости в организме, которые остаются незамеченными во время оценки

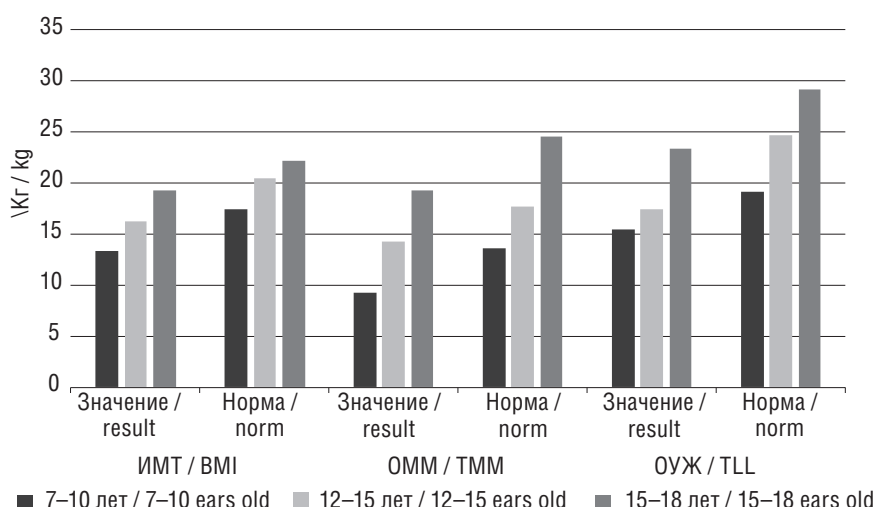


Рис. 2. Результаты индекса массы тела (ИМТ) и показателей общей мышечной массы и общего уровня жидкости, измеренных при биоимпедансометрии ($p < 0,05$)

Fig. 2. Results of body mass index (BMI) and total muscle mass and total fluid levels measured by bioimpedancemetry ($p < 0,05$)

Таблица 2. Показатели компонентного состава тела у детей с мочекаменной болезнью

Table 2. Indicators of body component composition in children with urolithiasis

Показатели анализатора / Analyzer indicators	Возраст / Age					
	7–11 лет / 7–11 years old		12–15 лет / 12–15 years old		15–18 лет / 15–18 years old	
	значения / result	норма / norm	значения / result	норма / norm	значения / result	норма / norm
Общая масса мускулатуры (ОММ, кг) / Total muscle mass (TMM, kg)	9,3±2,1	13,6±5,2	14,3±2,1	17,7±3,2	19,3±2,1	24,6±5,2
Жировая масса тела (МЖТ, кг) / Body fat mass (BFT, kg)	4,6±1,7	7,9±2,3	6,7±2,3	8,6±2,4	4,6±1,7	7,9±2,3
Общий уровень жидкости (ОУЖ, кг) / Total liquid level (TLL, kg)	15,4±2,6	19,2±2,4	17,4±2,1	24,7±3,4	23,4±2,6	29,2±2,4
Доля жировой массы (ЖМ, %) / Proportion of fat mass (FM, %)	12,3±2,5	16,6±5,1	15,3±2,5	18,6±4,1	21,3±2,2	26,3±3,1

физического развития и нутритивного статуса традиционными рутинными методиками (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность существования обменных нарушений у детей с мочекаменной болезнью отразилась на физическом развитии и нутритивном статусе пациентов. Хроническая почечная патология [2, 9, 38, 43, 45, 49], как и любое длительно протекающее соматическое заболевание, отражается задержкой физического развития и изменениями в нутритивном статусе детей [3, 4, 13, 19, 33, 35, 40, 42]. Выявлена тенденция к снижению темпов роста у мальчиков в каждом возрастном периоде. Дефицит массы тела подтверждался не только средними цифрами массы тела, но и значимым снижением интегрального показателя ИМТ ($p < 0,05$), а также уменьшением общей мышечной массы (ОММ) ($p < 0,05$). Базальный уровень обмена (основной обмен), измеренный аппаратным способом (биоимпедансометрия InBody 230) также был ниже, чем нормативы для этих возрастных групп мальчиков. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, показавших нарушение физического развития в сторону задержки у детей с тяжелой соматической и хирургической патологией [3, 4, 13, 19, 33, 35, 40, 42]. Изменения в компонентном составе тела выявили больший дефицит мышечной массы, нежели жировой, хотя все компоненты тела имели значения ниже стандартных норм для этих возрастных групп мальчиков. Исследователи компонентного состава тела детей с хронической почечной патологией обращают внимание на изменение состава тела, а в случае продвинутых стадий хронической болезни почек — преобладанием жировой составляющей над мышечной в компонентном составе тела [9, 14], что соответствует старту вторичной саркопии [5, 11, 12, 13, 15].

Состояние дегидратации — значимое уменьшение общего уровня жидкости (ОУЖ) от возрастных нормативов ($p < 0,05$) у обследованных детей, — на наш взгляд, связано с развитием осложнений мочекаменной болезни. Хронический болевой синдром [25, 26], а также гастроэнтерологические жалобы (тошнота и рвота [36]) приводят к снижению качества жизни у этих пациентов. Коморбидность патологий мочевыделительного и гастроинтестинального тракта доказана исследователями [36]. Остро развивающаяся урообструкция влияет на водный баланс у детей с мочекаменной болезнью, приводит к изменениям в компонентном составе тела, и, в частности, в водной составляющей организма. Вероятно, внезапное нарушение оттока мочи приводит к развитию ишемических процессов в этой зоне [25, 26].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белкина Е.И., Кузнецова Т.А., Чуракова И.Ю., Завьялова А.Н. Оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии у сельских школьников разного возраста при различных условиях проживания. *University Thera-*

ВЫВОДЫ

1. Выявлена задержка физического развития у госпитализированных в стационар мальчиков с мочекаменной болезнью, проявляющаяся в задержке роста и дефиците массы тела во всех возрастных периодах.

2. Индекс массы тела отражал дефицит нутритивного статуса, что подтверждалось данными биоимпедансометрии.

3. Изменения в компонентном составе тела отмечались во всех возрастных группах мальчиков с мочекаменной болезнью в виде дефицита общей мышечной массы, жировой массы, процентной доли жировой массы и уровня общей жидкости в организме. Данные явления сопровождались низким уровнем основного обмена в организме, отмеченным во всех возрастных группах мальчиков.

Ограничения данного исследования. В настоящем исследовании мы не делили пациентов в зависимости от стадии хронической болезни почек, т.к. изменения скорости клубочковой фильтрации были в пределах нормы или соответствовали хронической болезни почек в стадии С1-2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

peutic Journal. 2023;5(2):112–121. DOI: 10.56871/UTJ.2023.89.16.011.

2. Блем А.Е., Завьялова А.Н., Любимова О.В., Дмитриева Е.М., Пиманова А.Р. Практическое применение биоимпедансо-

- метрии у детей с хронической болезнью почек во время заместительной почечной терапии методом гемодиализа. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):56–57.
3. Григорьева К.М., Синюгина А.И., Новикова В.П., Завьялова А.Н., Кликунова К.А. Нутритивный статус детей, страдающих аллергической энтеропатией. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(1):122–129. DOI: 10.56871/UTJ.2023.38.66.010.
 4. Грицинская В.Л., Новикова В.П. Нутритивный статус пациентов с детским церебральным параличом (обзор и систематический анализ публикаций). *Медицина: теория и практика*. 2023;8(3):72–81. DOI: 10.56871/MTP.2023.68.48.007.
 5. Грицинская В.Л., Завьялова А.Н., Кулес И.В., Лисица И.А., Лунегов Т.Д. и др. Методы диагностики белково-энергетической недостаточности у детей и подростков. Учебное пособие для врачей-педиатров. Сер. Библиотека Педиатрического университета. СПб.: СПбГПМУ; 2024.
 6. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В., Чуйнышева С.А., Лузанова О.А. Роль алгоритмов оценки нутритивного статуса госпитализированного ребенка в практике врача-педиатра. *Медицина: теория и практика*. 2018;3(1):33.
 7. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Федорец В.Н. Диетологические подходы к ведению детей с хронической болезнью почек. *Практическая медицина*. 2019;17(5):152–160.
 8. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Федорец В.Н. Возможности диетотерапии в коррекции нутритивного статуса детей с хронической болезнью почек (обзор литературы). *Медицина: теория и практика*. 2020;5(1):50–61.
 9. Завьялова А.Н., Лебедев Д.А., Новикова В.П., Смирнова Н.Н., Фирсова Л.А. Компонентный состав тела детей с хронической болезнью почек по результатам биоимпедансометрии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):184–194. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.18.
 10. Завьялова А.Н., Мусаева А.Ш., Спиркова А.А., Хусаинова И.И. Распространенность белково-энергетической недостаточности госпитализированных детей (пилотное исследование). *Медицина: теория и практика*. 2018;3(1):31–32.
 11. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Кликунова К.А., Гавшук М.В., Лисовский О.В. Способ диагностики саркопении. Патент на изобретение RU 044862 В1, 06.10.2023. Заявка № 202290643 от 28.02.2022. EDN: JSDORQ.
 12. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яковлева М.Н. Саркопения у детей: лекция. *Медицинский совет*. 2024;18(1):245–253. DOI: 10.21518/ms2023-470.
 13. Завьялова А.Н., Турун Д.П., Шелковникова Д.А., Панкратова П.А., Волкова Н.Л. и др. Жировая масса и фазовый угол — важные параметры оценки компонентного состава тела у детей с болезнью Крона. *Медицина: теория и практика*. 2024;9(3):11–20. DOI: 10.56871/MTP.2024.57.76.002.
 14. Завьялова А.Н., Фирсова Л.А., Новикова В.П., Яковлева М.Н., Прокопьева Н.Э. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек. *Медицина: теория и практика*. 2024;9(2):58–67. DOI: 10.56871/MTP.2024.27.97.007.
 15. Завьялова А.Н., Трошкина М.Е., Щербак Л.А., Новикова В.П. Саркопеническое ожирение у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;1(209):134–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141.
 16. Завьялова А.Н., Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Белково-энергетическая потребность детей раннего возраста, готовящихся к трансплантации почки. *Вопросы диетологии*. 2021;11(3):33–40. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-3-33-40.
 17. Земляной Д.А., Жугель И.М., Потапова Е.А., Завьялова А.Н., Александрович И.В., Грizon А.Д., Хоружая В.А. Физическое развитие подростков с различным уровнем двигательной активности. *Санитарный врач*. 2023;4:222–232. DOI: 10.33920/med-08-2304-03.
 18. Жугель И.М., Завьялова А.Н., Земляной Д.А. Скрининг компонентного состава тела юношей, занимающихся интенсивными физическими нагрузками. В сб.: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2023:22–24.
 19. Иванов Д.О., Завьялова А.Н., Новикова В.П., Гавшук М.В., Яковлева М.Н. и др. Влияние пищевого субстрата и способа кормления на компонентный состав тела у пациентов с церебральным параличом. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2022;3(84):15–27. DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_15.
 20. Иванов Д.О., Новикова В.П., Завьялова А.Н., Шаповалова Н.С., Яковлева М.Н., и др. Проект клинические рекомендации принципы нутритивной поддержки у детей с хронической болезнью почек. В сб.: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2021;213–288.
 21. Иванов Д.О., Новикова В.П., Завьялова А.Н., Шаповалова Н.С., Яковлева М.Н., и др. Принципы нутритивной поддержки детей с хронической болезнью почек. Клинические рекомендации (проект). Учебно-методическое пособие. Сер. Библиотека Педиатрического университета. СПб.: СПбГПМУ; 2020.
 22. Кари А.Е., Евдокимова Н.В. Особенности композиционного состава тела у детей с различной степенью ожирения. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):107–113. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.29.16.011.
 23. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7–37. EDN: SMGWFL.
 24. Никитюк Д.Б., Попов В.И., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Левушкин С.П. и др. Нормативы для оценки физического развития детей и подростков Российской Федерации. Часть 2. Москва; 2023.
 25. Новикова В.П., Богданова Н.М., Прокопьева Н.Э., Бойцова Е.В., Нестеренко З.В. и др. Анатомо-физиологические особенности, методы обследования, семиотика и синдромы поражения мочевой системы у детей. Инфекция мочевыводящих путей. Острый и хронический пиелонефрит у детей. Гломерулонефриты у детей. Сер. Библиотека Педиатрического университета. Часть 1. СПб.: СПбГПМУ; 2022.

26. Новикова В.П., Богданова Н.М., Прокопьева Н.Э., Маталыгина О.А., Гурова М.М. и др. Анатомо-физиологические особенности, методы непосредственного обследования и диагностики органов мочеобразования и мочевыведения у детей. Семиотика и синдромы поражения мочевой системы. Учебно-методическое пособие для студентов 3 курса педиатрического факультета. Сер. Библиотека Педиатрического университета. СПб.: СПбГПМУ; 2022.
27. Новикова В.П., Грицинская В.Л., Гурова М.М., Бойцова Е.В., Нестеренко З.В. и др. Практикум по оценке физического развития детей. Учебно-методическое пособие. Сер. Библиотека Педиатрического университета. СПб.: СПбГПМУ; 2021.
28. Окорочков П.Л., Васюкова О.В., Безлепкина О.Б. Сравнение точности оценки основного обмена при использовании биоимпедансных анализаторов состава тела и метода не прямой респираторной калориметрии у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2022;19(2):142–147.
29. Прокопьева Н.Э., Новикова В.П., Хавкин А.И. Ось кишечная микробиота — почки. Особенности при заболеваниях мочевыделительной системы и урогенитального тракта. Медицина: теория и практика. 2022;7(4):68–77. DOI: 10.56871/MTP.2022.51.41.008.
30. Прокопьева Н.Э., Новикова В.П. Современные биомаркеры повреждения почек. Медицина: теория и практика. 2018;3(5):29–35.
31. Смирнова Н.Н., Галкина О.В., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии. Нефрология. 2019;23(4):112–118. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118.
32. Сорокина Л.Д., Марченко Е.А., Завьялова А.Н., Новикова В.П., Хавкин А.И. Квашиоркор: патофизиологические аспекты и пути решения проблемы. Вопросы детской диетологии. 2022;20(6):71–80. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-71-80.
33. Турун Д.П., Цораева Ф.З., Панкратова П.А., Завьялова А.Н. Особенности компонентного состава тела и его динамики у детей с впервые выявленным сахарным диабетом. Профилактическая и клиническая медицина. 2024;2 (91):46–54.
34. Тыртова Л.В., Завьялова А.Н., Паршина Н.В., Оленев А.С., Скобелева К.В. Биоимпедансометрия как метод оценки угрозы возникновения осложнений первичного ожирения у детей и подростков. В кн.: Сахарный диабет: макро- и микрососудистые осложнения. Сборник тезисов II Всероссийской конференции с международным участием. 2017:77.
35. Тыртова Л.В., Скобелева К.В., Завьялова А.Н., Паршина Н.В., Оленев А.С. и др. Исследование компонентного состава тела у детей с первичным ожирением — необходимая составляющая комплексного обследования пациентов. В сб.: Традиции и инновации Петербургской педиатрии. Сборник трудов научно-практической конференции. А.С. Симаходский, В.П. Новикова, Т.М. Первунина, И.А. Леонова, ред. 2017:200–201.
36. Фирсова Л.А., Гурова М.М., Завьялова А.Н. Хроническая болезнь почек и коморбидные заболевания желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;1(197):110–119. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-197-1-110-119.
37. Фирсова Л.А., Завьялова А.Н., Лебедев Д.А. Индекс массы тела и биоимпедансометрия у детей с хронической болезнью почек. Forcipe. 2022;5(S3):951–952.
38. Фирсова Л.А., Завьялова А.Н., Лебедев Д.А. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек. Вопросы диетологии. 2020;10(2):5–10. DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-5-11.
39. Фирсова Л.А., Попов Ф.А., Завьялова А.Н., Яковлева М.Н. Рост и развитие детей с хронической болезнью почек в различные возрастные периоды. Children's Medicine of the North-West. 2021;9(1):362–363.
40. Хавкин А.И., Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яблокова Е.А., Чуракова И.Ю. и др. Особенности физического развития и нутритивного статуса детей с болезнью Крона. Вопросы практической педиатрии. 2023;18(1):72–79. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-72-79.
41. Шаповалова Н.С., Завьялова А.Н., Новикова В.П., Хавкин А.И. Сапплементарная поддержка микронутриентами детей раннего возраста с хронической болезнью почек. Вопросы диетологии. 2021;11(4):37–43. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-37-43.
42. Яковлева М.Н., Лисовская Е.О., Турун Д.П., Волкова Н.Л., Уланова Н.Б., Завьялова А.Н. Физическое развитие детей с болезнью Крона. В сб.: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы Юбилейного XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2023: 198–199.
43. Firsova L.A., Popov F.A., Slobodchikova M.P., Zavyalova A.N. Comparative features of physical development in children with chronic kidney disease associated with urological disorders. Clinical Nutrition ESPEN. 2021;46:S689. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.09.413.
44. Grimnes S., Martinsen O.G. Bioimpedance and bioelectricity basics. 2nd ed. L. Acad. Press.; 2008.
45. Jadresic L., Silverwood R.J., Kinra S. et al. Can children obesity influence later chronic kidney disease? Pediat Nephrol. 2019;34(12):2457–2477. DOI: 10.1007/s00467-018-4108-y.
46. Khusainova I., Zavyalova A.N., Gostimskii A.V., Lisovskii O.V., Lisitsa I.A., Novikova V.P. Research of nutritional status of surgical patients. Archives of Disease in Childhood. 2021;106:S2:A102.2-A103. DOI: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.243.
47. Safarova G., Milner E., Zavyalova A., Petrenko Yu., Novikova V., Getsko N., Lisovskaya E., Lisovskii O., Lisitsa I., Selikhanov B. Body composition in children with morbid obesity. In: EAP2021 Congress and Mastercourse. European Academy of Paediatrics (EAP). 2021: 292–293.
48. Yanna Dou, Li Liu, Xuyang Cheng, Liyun Cao, Li Zuo; Comparison of bioimpedance methods for estimating total body water and intracellular water changes during hemodialysis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2011;26(10):3319–3324.
49. Zavyalova A.N., Firsova L.A., Popov F., Lebedev D., Novikova V.P. Nutrition status and physical development of children with chronic kidney disease C3-C5. Clinical Nutrition ESPEN. 2020;40:520–521. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.09.343.

REFERENCES

1. Belkina E.I., Kuznecova T.A., Churakova I.Yu., Zavyalova A.N. Assessment of body component composition using bioimpedansometry in rural schoolchildren of different ages under different living conditions. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(2):112–121. (In Russian). DOI: 10.56871/UTJ.2023.89.16.011.
2. Blem A.E., Zavyalova A.N., Lyubimova O.V., Dmitrieva E.M., Pimanova A.R. Practical application of bioimpedansometry in children with chronic kidney disease during renal replacement therapy by hemodialysis. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):56–57. (In Russian).
3. Grigoreva K.M., Sinyugina A.I., Novikova V.P., Zavyalova A.N., Klikunova K.A. Nutritional status of children suffering from allergic enteropathy. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(1):122–129. (In Russian). DOI: 10.56871/UTJ.2023.38.66.010.
4. Gricinskaya V.L., Novikova V.P. Nutritional status of patients with cerebral palsy (review and systematic analysis of publications). *Medicine: Theory and Practice*. 2023;8(3):72–81. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2023.68.48.007.
5. Gricinskaya V.L., Zavyalova A.N., Kukes I.V., Lisicza I.A., Lunevov T.D. et al. Methods for diagnosing protein-energy malnutrition in children and adolescents. *Uchebnoe posobie dlya vrachej-pediatrov. Ser. Biblioteka Pediatricheskogo universiteta. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2024*.
6. Zavyalova A.N., Gostimskii A.V., Lisovskii O.V., Chujnysheva S.A., Luzanova O.A. The role of algorithms for assessing the nutritional status of a hospitalized child in the practice of a pediatrician. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(1):33. (In Russian).
7. Zavyalova A.N., Gostimskii A.V., Fedorets V.N. Dietary approaches to the management of children with chronic kidney disease. *Practical medicine*. 2019;17(5):152–160. (In Russian).
8. Zavyalova A.N., Gostimskii A.V., Fedorets V.N. Possibilities of diet therapy in correcting the nutritional status of children with chronic kidney disease (literature review). *Medicine: Theory and Practice*. 2020;5(1):50–61. (In Russian).
9. Zavyalova A.N., Lebedev D.A., Novikova V.P., Smirnova N.N., Firsova L.A. Body composition of children with chronic kidney disease based on bioimpedance measurements. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(2):184–194. (In Russian). DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.18.
10. Zavyalova A.N., Musaeva A.Sh., Spirkova A.A., Husainova I.I. Prevalence of protein-energy malnutrition in hospitalized children (pilot study). *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(1):31–32. (In Russian).
11. Zavyalova A.N., Novikova V.P., Klikunova K.A., Gavshuk M.V., Lisovskii O.V. Method for diagnosing sarcopenia. Patent na izobretenie RU 044862 B1, 06.10.2023. Zayavka N 202290643 ot 28.02.2022. EDN: JSDORQ.
12. Zavyalova A.N., Novikova V.P., Yakovleva M.N. Sarcopenia in children: lecture. *Medicinskij sovet*. 2024;18(1):245–253. (In Russian). DOI: 10.21518/ms2023-470.
13. Zavyalova A.N., Turun D.P., Shelkovnikova D.A., Pankratova P.A., Volkova N.L. et al. Fat mass and phase angle are important parameters for assessing body composition in children with Crohn's disease. *Medicine: Theory and Practice*. 2024;9(3):11–20. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2024.57.76.002.
14. Zavyalova A.N., Firsova L.A., Novikova V.P., Yakovleva M.N., Prokopyeva N.E. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease. *Medicine: Theory and Practice*. 2024;9(2):58–67. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2024.27.97.007.
15. Zavyalova A.N., Troshkina M.E., Shcherbak L.A., Novikova V.P. Sarcopenic obesity in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2023;1(209):134–141. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141.
16. Zavyalova A.N., Shapovalova N.S., Novikova V.P., Havkin A.I. Protein and energy requirements of young children preparing for kidney transplantation. *Voprosy dietologii*. 2021;11(3):33–40. (In Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2021-3-33-40.
17. Zemlyanoy D.A., Zhugel I.M., Potapova E.A., Zavyalova A.N., Aleksandrovich I.V., Grizon A.D., Khoruzhaya V.A. Physical development of adolescents with different levels of physical activity. *Sanitarnyj vrach*. 2023;4:222–232. (In Russian). DOI: 10.33920/med-08-2304-03.
18. Zhugel I.M., Zavyalova A.N., Zemlyanoy D.A. Screening of the body composition of young men engaged in intense physical activity. In: *Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej. Materialy Yubilejnogo XXX Kongressa detskih gastroenterologov Rossii i stran SNG*. 2023: 22–24. (In Russian).
19. Ivanov D.O., Zavyalova A.N., Novikova V.P., Gavshchuk M.V., Yakovleva M.N. et al. The influence of food substrate and feeding method on body composition in patients with cerebral palsy. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2022;3(84):15–27. (In Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_15.
20. Ivanov D.O., Novikova V.P., Zavyalova A.N., Shapovalova N.S., Yakovleva M.N. et al. Proekt. Klinicheskie Rekomendacii. Principy nutritivnoj podderzhki u detej s hronicheskoy bolezn'yu pochk. *Materialy XXVIII Kongressa detskih gastroenterologov Rossii i stran SNG "Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej"*. Moscow, 23–25 March, 2021; 213–288. (In Russian).
21. Ivanov D.O., Novikova V.P., Zavyalova A.N., Shapovalova N.S., Yakovleva M.N. et al. Principles of nutritional support for children with chronic kidney disease. Clinical guidelines (draft). Educational manual. Educational and methodological manual. Ser. Biblioteka Pediatricheskogo universiteta. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2020. (In Russian).
22. Kari A.E., Evdokimova N.V. Features of body composition in children with varying degrees of obesity. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):107–113. (In Russian). DOI: 10.56871/CmN-W.2024.29.16.011.
23. Moiseev B.S., Muhin N.A., Smirnov A.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014;19(8):7–37. (In Russian). EDN: SMGWFL.
24. Nikityuk D.B., Popov V.I., Skoblina N.A., Milushkina O.Yu., Levushkin S.P. et al. Standards for assessing the physical development of children and adolescents of the Russian Federation. Part 2. Moscow; 2023. (In Russian).
25. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Prokopyeva N.E., Bojcova E.V., Nesterenko Z.V. et al. Anatomical and physiological features, examination methods, semiotics and syndromes of damage to

- the urinary system in children. Urinary tract infection. Acute and chronic pyelonephritis in children. Glomerulonephritis in children. Ser. Biblioteka Peditricheskogo universiteta. Part 1. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2022. (In Russian).
26. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Prokopyeva N.E., Matalygina O.A., Gurova M.M. et al. Anatomical and physiological features, methods of direct examination and diagnosis of urinary and urinary organs in children. Semiotics and syndromes of damage to the urinary system. Educational and methodological manual for 3rd year students of the Faculty of Pediatrics. Ser. Biblioteka Peditricheskogo universiteta. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2022. (In Russian).
27. Novikova V.P., Gricinskaya V.L., Gurova M.M., Bojcova E.V., Nesterenko Z.V. et al. Workshop on assessing the physical development of children. Educational manual. Ser. Biblioteka Peditricheskogo universiteta. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2021. (In Russian).
28. Okorokov P.L., Vasyukova O.V., Bezlepina O.B. Comparison of the accuracy of estimating basal metabolism using bioimpedance body composition analyzers and the method of indirect respiratory calorimetry in children with constitutional exogenous obesity. *Ozhirenie i Metabolism*. 2022;19(2):142–147. (In Russian).
29. Prokopyeva N.E., Novikova V.P., Havkin A.I. The intestinal microbiota-kidney axis. Features for diseases of the urinary system and urogenital tract. *Medicine: Theory and Practice*. 2022;7(4):68–77. (In Russian). DOI: 10.56871/MTP.2022.51.41.008.
30. Prokopyeva N.E., Novikova V.P. Modern biomarkers of kidney damage. *Medicine: Theory and Practice*. 2018;3(S):29–35. (In Russian).
31. Smirnova N.N., Galkina O.V., Novikova V.P., Prokopyeva N.E. Modern biomarkers of kidney damage in pediatrics. *Nephrology*. 2019;23(4):112–118. (In Russian). DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118.
32. Sorokina L.D., Marchenko E.A., Zavyalova A.N., Novikova V.P., Havkin A.I. Kwashiorkor: pathophysiological aspects and ways to solve the problem. *Voprosy detskoj dietologii*. 2022;20(6):71–80. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-71-80.
33. Turun D.P., Czoraeva F.Z., Pankratova P.A., Zavyalova A.N. Features of the component composition of the body and its dynamics in children with newly diagnosed diabetes mellitus. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. 2024;2(91):46–54. (In Russian).
34. Tyrtova L.V., Zavyalova A.N., Parshina N.V., Olenev A.S., Skobeleva K.V. Bioimpedansometry as a method for assessing the threat of complications of primary obesity in children and adolescents. *Sbornik tezisov II Vserossijskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastie. In: Diabetes mellitus: macro- and microvascular complications*. 2017:77. (In Russian).
35. Tyrtova L.V., Skobeleva K.V., Zavyalova A.N., Parshina N.V., Olenev A.S. et al. The study of body composition in children with primary obesity is a necessary component of a comprehensive examination of patients. V sb.: *Traditsii i innovatsii Peterburgskoy pediatrii. Sbornik trudov nauchno-prakticheskoy konferentsii*. A.S. Simahodskii, V.P. Novikova, T.M. Pervunina, I.A. Leonova, ed. 2017: 200–201. (In Russian)
36. Firsova L.A., Gurova M.M., Zavyalova A.N. Chronic kidney disease and comorbid gastrointestinal diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022;1(197):110–119. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-110-119.
37. Firsova L.A., Zavyalova A.N., Lebedev D.A. Body mass index and bioimpedance measurement in children with chronic kidney disease. *Forcipe*. 2022;5(S3):951–952. (In Russian).
38. Firsova L.A., Zavyalova A.N., Lebedev D.A. Physical development of children with chronic kidney disease. *Voprosy dietologii*. 2020;10(2):5–10. (In Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-5-11.
39. Firsova L.A., Popov F.A., Zavyalova A.N., Yakovleva M.N. Growth and development of children with chronic kidney disease at different age periods. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):362–363. (In Russian).
40. Khavkin A.I., Zavyalova A.N., Novikova V.P., Yablokova E.A., Churakova I.Yu. et al. Features of physical development and nutritional status of children with Crohn's disease. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2023;18(1):72–79. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2023-1-72-79.
41. Shapovalova N.S., Zavyalova A.N., Novikova V.P., Khavkin A.I. Supplementary micronutrient support for young children with chronic kidney disease. *Voprosy dietologii*. 2021;11(4):37–43. (In Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-37-43.
42. Yakovleva M.N., Lisovskaya E.O., Turun D.P., Volkova N.L., Ulanova N.B. et al. Physical development of children with Crohn's disease. In: *Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej. Materialy Yubilejnogo XXX Kongressa detskih gastroenterologov Rossii i stran SNG*. 2023: 198–199. (In Russian).
43. Firsova L.A., Popov F.A., Slobodchikova M.P., Zavyalova A.N. Comparative features of physical development in children with chronic kidney disease associated with urological disorders. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021;46:S689. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.09.413.
44. Grimnes S., Martinsen O.G. *Bioimpedance and bioelectricity basics*. 2nd ed. L. Acad. Press.; 2008.
45. Jadresic L., Silverwood R.J., Kinra S. et al. Can children obesity influence later chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12):2457–2477. DOI: 10.1007/s00467-018-4108-y.
46. Khusainova I., Zavyalova A.N., Gostimskii A.V., Lisovskii O.V., Lisitsa I.A., Novikova V.P. Research of nutritional status of surgical patients. *Archives of Disease in Childhood*. 2021;106:S2:A102.2-A103. DOI: 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.243.
47. Safarova G., Milner E., Zavyalova A., Petrenko Yu., Novikova V., Getsko N., Lisovskaya E., Lisovskii O., Lisitsa I., Selikhanov B. Body composition in children with morbid obesity. In: *EAP2021 Congress and Mastercourse. European Academy of Paediatrics (EAP)*. 2021: 292–293.
48. Yanna Dou, Li Liu, Xuyang Cheng, Liyun Cao, Li Zuo; Comparison of bioimpedance methods for estimating total body water and intracellular water changes during hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(10):3319–3324.
49. Zavyalova A.N., Firsova L.A., Popov F., Lebedev D., Novikova V.P. Nutrition status and physical development of children with chronic kidney disease C3-C5. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020;40:520–521. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.09.343.

ОБ АВТОРАХ

Фарход Шавкатович Мавлянов, д-р мед. наук, доцент, кафедра детской хирургии № 2, Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд, Республика Узбекистан; ORCID: 0000-0003-2650-4445; e-Library SPIN: 2062-6850; e-mail: farhod_m@rambler.ru

Фирдавс Мухиддинович Тухтаев, ассистент, кафедра детской хирургии № 1, Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд, Республика Узбекистан; e-mail: farhod_m@rambler.ru

Шавкат Ходжамкулович Мавлянов, канд. мед. наук, доцент, кафедра детской хирургии № 2, Самаркандский государственный медицинский институт, г. Самарканд, Республика Узбекистан; e-mail: farhod_m@rambler.ru

* **Евгений Владимирович Соснин**, канд. мед. наук, доцент, кафедра хирургических болезней детского возраста, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0000-9592-9856; e-Library SPIN: 1148-7607; e-mail: e_sosnin@mail.ru

Мария Геннадьевна Косицына, клинический ординатор, кафедра хирургических болезней детского возраста, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-6318-8327; e-mail: kositsyna.mariya@yandex.ru

Полина Андреевна Панкратова, ассистент, кафедра общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9029-2312; e-Library SPIN: 3700-5090; e-mail: polina.pankratova@bk.ru

Федор Алексеевич Попов, студент 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vettatore@gmail.com

Вадим Анатольевич Колосюк, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1574-7655; e-Library SPIN: 7994-7666; e-mail: vadkolos@mail.ru

AUTHORS' INFO

Farkhod Sh. Mavlyanov, MD, PhD, Dr. Sci (Medicine), Associate Professor, The Department of Pediatric Surgery No. 2, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan; ORCID: 0000-0003-2650-4445; e-Library SPIN: 2062-6850; e-mail: farhod_m@rambler.ru

Firdavs M. Tukhtaev, Assistant Professor, The Department of Pediatric Surgery No. 1, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan; e-mail: farhod_m@rambler.ru

Shavkat Kh. Mavlyanov, MD, PhD, Associate Professor, The Department of Pediatric Surgery No. 2, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan; e-mail: farhod_m@rambler.ru

* **Evgeny V. Sosnin**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0000-9592-9856; e-Library SPIN: 1148-7607; e-mail: e_sosnin@mail.ru

Maria G. Kositsyna, Resident doctor, Department of Surgical Diseases of Childhood, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-6318-8327; e-mail: kositsyna.mariya@yandex.ru

Polina A. Pankratova, Assistant Professor, Department of General medical practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9029-2312; e-Library SPIN: 3700-5090; e-mail: polina.pankratova@bk.ru

Fyodor A. Popov, 6th year student of the Faculty of Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vettatore@gmail.com

Vadim A. Kolosyuk, MD, PhD, Associate Professor, Department of General medical practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1574-7655; e-Library SPIN: 7994-7666; e-mail: vadkolos@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ранняя диагностика врожденных эндокринопатий с внедрением расширенного неонатального скрининга

А.В. Ершова¹, М.Е. Туркунова¹, А.Ю. Лобенская¹, В.В. Малых¹,
А.О. Вечасова¹, Н.В. Бучинская¹, Н.А. Гладкова¹, Ю.С. Кошева¹,
А.А. Андраева¹, Л.М. Рыбкина¹, О.С. Берсенева², Е.А. Серебрякова¹,
А.Л. Коротеев¹, Е.Б. Башнина²

¹ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Неонатальный скрининг (НС) на врожденный гипотиреоз (ВГ) и врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) является ключевым звеном в системе оказания медицинской помощи детям с данными эндокринными заболеваниями, который используется во всем мире на протяжении нескольких десятилетий. В России скрининг на ВГ проводится с 1993 года, а с 2006 года — ВДКН. С введением расширения перечня заболеваний, исследуемых в неонатальный период, с 2023 года изменены и условия его проведения. Так, определены более ранние сроки определения гормональных показателей в качестве критериев диагностики ВГ и ВДКН: на 1–2-е сутки жизни для доношенных детей (вместо 3–5 суток) и 7-е сутки для недоношенных детей (вместо 7–14-х суток жизни). Физиологические особенности динамических гормональных изменений новорожденного ребенка в первую неделю жизни могут привести к увеличению ложноположительных результатов и росту ошибочных диагнозов ВГ и ВДКН.

Цель. Проведение сравнительного анализа результатов неонатального скрининга на ВГ и ВДКН в 2022 и в 2023 годах у новорожденных детей, рожденных в Санкт-Петербурге, при изменении условий взятия крови для определения тиреотропного гормона (ТТГ) при ВГ и 17-гидроксипрогестерона (17ОНПГ) при ВДКН соответственно.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одноцентровое сравнительное исследование. Были проанализированы данные о повышенных результатах в первом сухом пятне при проведении неонатального скрининга на ВГ и ВДКН в 2022 и 2023 годах. Для проведения углубленного статистического анализа сформированы группы новорожденных, родившихся при сроке гестации более 37 полных недель, и весом более 2500 г. Выполнен сравнительный статистический анализ уровня ТТГ и 17ОНПГ в зависимости от срока взятия сухих пятен крови для проведения неонатального скрининга.

Результаты. В 2022 году обследовано 51 203 новорожденных, повышение 17ОНПГ в первом сухом пятне зарегистрировано у 213 (0,4%), в 2023 году обследовано 51 306 новорожденных, отклонения от нормы выявлены у 1373 (2,7%) детей. При сравнении уровня 17ОНПГ в первом сухом пятне в 2022 и 2023 годах установлены статистически значимые различия — медиана показателя выше при более раннем взятии сухих пятен крови для обследования. У доношенных новорожденных с массой более 2500 г в 2022 году (n=44 875) медиана уровня 17ОНПГ 7,5 [5,6–9,9] нмоль/л, в 2023 году (n=46360) — 12,4 [9,7–16,0], (p < 0,001). При сравнении уровня ТТГ в первом сухом пятне в 2022 и 2023 годах выявлены статистически значимые различия — медиана показателя выше при более раннем взятии сухих пятен крови для обследования. У доношенных новорожденных массой более 2500 г в 2022 году (n=44 870) медиана уровня ТТГ 2,0 [1,4–2,7] мкМЕ/мл, в 2023 году (n=46 363) — 3,9 [2,9–5,3], (p < 0,001).

Выводы. Рост числа ложноположительных результатов не сопровождается значимым увеличением ожидаемого количества пациентов с подтвержденным диагнозом. Увеличение количества ложноположительных результатов при исследовании 1-го сухого пятна может быть связано с более ранним взятием крови у новорожденного. Это усложняет лабораторную диагностику, постановку верного диагноза и определяет необходимость возможной коррекции референсных интервалов как 17ОНПГ, так и ТТГ.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников

Как цитировать

Ершова А.В., Туркунова М.Е., Лобенская А.Ю., Малых В.В., Вечасова А.О., Бучинская Н.В., Гладкова Н.А., Кошева Ю.С., Андраева А.А., Рыбкина Л.М., Берсенева О.С., Серебрякова Е.А., Коротеев А.Л., Башнина Е.Б. Ранняя диагностика врожденных эндокринопатий с внедрением расширенного неонатального скрининга. *Педиатр.* 2025;16(2):29–39. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.57.73.003>

Early diagnosis of congenital endocrinopathies with the introduction of expanded neonatal screening

Anastasia V. Ershova¹, Mariia E. Turkunova¹, Anastasia Yu. Lobenskaya¹, Valeria V. Malyh¹, Anastasia O. Vechkasova¹, Natalia V. Buchinskaya¹, Natalya A. Gladkova¹, Yuliya S. Koshevaya¹, Anna A. Andraeva¹, Lyubov M. Rybkina¹, Olga S. Berseneva², Elena A. Serebryakova¹, Alexander L. Koroteev¹, Elena B. Bashnina²

¹ Diagnostic Center (Medical and Genetic), Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Neonatal screening (NS) for congenital hypothyroidism (CH) and congenital adrenal hyperplasia (CAH) plays a pivotal role in the early medical care of children with these endocrine disorders and has been utilized globally for several decades. In Russia, screening for CH has been conducted since 1993, and for CAH since 2006. With the expansion of the list of diseases screened for in the neonatal period, the conditions for screening have been revised in 2023. Earlier timeframes for hormonal testing were introduced as diagnostic criteria for CH and CAH: on days 1–2 of life for full-term infants (instead of days 3–5) and on day 7 for preterm infants (instead of days 7–14). The physiological characteristics of dynamic hormonal changes in newborns during the first week of life can lead to an increase in false-positive results and a rise in erroneous diagnoses of CH and CAH.

Objective. To conduct a comparative analysis of neonatal screening results for CH and CAH in 2022 and 2023 among newborns born in Saint Petersburg, considering the changes in the timing of blood sampling for determining thyroid-stimulating hormone (TSH) in CH and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in CAH, respectively.

Materials and methods. A retrospective single-center comparative study was conducted. Data on elevated results in the first dried blood spot during neonatal screening for CH and CAH in 2022 and 2023 were analyzed. For detailed statistical analysis, groups of newborns born at ≥ 37 weeks of gestation and weighing ≥ 2500 g were formed. A comparative statistical analysis of TSH and 17-OHP levels was performed based on the timing of dried blood spot collection for neonatal screening.

Results. In 2022, 51,203 newborns were screened, with elevated 17-OHP levels in the first dried blood spot detected in 213 cases (0.4%). In 2023, 51,306 newborns were screened, with deviations from the norm found in 1,373 cases (2.7%). A statistically significant difference in median 17-OHP levels was observed between 2022 and 2023, with higher values associated with earlier blood spot collection. Among full-term newborns weighing ≥ 2500 g in 2022 ($n=44,875$), the median 17-OHP level was 7.5 [5.6–9.9] nmol/L, compared to 12.4 [9.7–16.0] nmol/L in 2023 ($n=46,360$) ($p < 0.001$). Similarly, a statistically significant difference in TSH levels was identified between 2022 and 2023, with higher values observed with earlier blood spot collection. Among full-term newborns weighing ≥ 2500 g in 2022 ($n=44,870$), the median TSH level was 2.0 [1.4–2.7] $\mu\text{IU/mL}$, compared to 3.9 [2.9–5.3] $\mu\text{IU/mL}$ in 2023 ($n=46,363$) ($p < 0.001$).

Conclusion. The increase in the number of false-positive results does not correlate with a significant rise in the expected number of patients with confirmed diagnoses. The rise in false-positive results in the first dried blood spot may be associated with earlier blood sampling in newborns. This complicates laboratory diagnostics and the establishment of an accurate diagnosis, highlighting the need for potential adjustments to the reference intervals for both 17-OHP and TSH.

Keywords: neonatal screening, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia

To cite this article

Ershova AV, Turkunova ME, Lobenskaya AY, Malyh VV, Vechkasova AO, Buchinskaya NV, Gladkova NA, Koshevaya YuS, Andraeva AA, Rybkina LM, Berseneva OS, Serebryakova EA, Koroteev AL, Bashnina EB. Early diagnosis of congenital endocrinopathies with the introduction of expanded neonatal screening. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):29–39. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.57.73.003>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неонатальный скрининг является важной составляющей системы здравоохранения, направленной на раннее выявление и лечение врожденных заболеваний, в том числе врожденного гипотиреоза и врожденной дисфункции коры надпочечников, которые при отсутствии своевременной диагностики и лечения могут привести к серьезным неврологическим и метаболическим нарушениям.

С 2006 года в Санкт-Петербурге, согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185¹ и Распоряжению Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 29.05.2006 № 220-р², проводился неонатальный скрининг на пять заболеваний (врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, галактоземия, фенилкетонурия, муковисцидоз).

С 01.01.2023 года в Санкт-Петербурге, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 21.04.2022 № 274н³, Распоряжению Правительства Санкт-Петербурга от 27.12.2022 № 27-рп⁴ и Распоряжению Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 30 декабря 2022 года № 937-р⁵ проводится расширенный неонатальный скрининг (НС). В рамках новой программы неонатального скрининга увеличен спектр заболеваний до 36 нозологий (5 ранее включенных, 29 наследственных болезней обмена, спинальная мышечная атрофия и первичный иммунодефицит) и изменены сроки взятия материала для проведения исследования с 3–5 суток жизни для доношенных и 7–14 суток жизни для недоношенных на 1–2-е сутки жизни для доношенных и 7-е сутки жизни для недоношенных новорожденных.

Понимание последствий сдвига сроков имеет важное значение в практической медицине, поскольку влияет на надежность результатов скрининга, оптимизацию диагностического процесса и качество оказания медицинской помощи. Изменения могут влиять на результаты исследований,

в том числе получение ложноположительных значений НС, которые способны приводить к ненужному беспокойству родителей, дополнительным медицинским обследованиям, расходам и увеличению нагрузки на систему здравоохранения. Ложноположительные результаты скрининговых тестов на врожденный гипотиреоз (ВГ) и врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН) обусловлены различными факторами, включая физиологические особенности новорожденных, технические аспекты проведения и пороговые значения, используемые для интерпретации результатов [9, 10, 12].

В статье представлен сравнительный анализ результатов неонатального скрининга на ВДКН и ВГ с учетом изменившихся условий для обследования новорожденных, рассмотрены актуальные данные о частоте ложноположительных результатов при НС на ВГ и ВДКН в Санкт-Петербурге, а также проанализированы факторы, влияющие на их возникновение. Увеличение числа ложноположительных результатов при неонатальном скрининге создает проблемы для своевременной диагностики ВГ и ВДКН, определяет необходимость оптимизации скрининговых программ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное сравнительное неконтролируемое исследование. Место проведения — Санкт-Петербургское бюджетное государственное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», г. Санкт-Петербург, Россия. Проанализированы данные неонатального скрининга на ВГ и ВДКН за периоды с 01.01.2022 по 31.12.2022 года и с 01.01.2023 по 31.12.2023 года. Для проведения углубленного статистического анализа сформированы группы новорожденных старше 37-й недели гестации и весом более 2500 г. Выполнен сравнительный статистический анализ уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и 17-гидроксипрогестерона (17ОНПГ) в зависимости от возраста новорожденного ребенка (сутки жизни) при проведении неонатального скрининга. В анализ не вошли данные о новорожденных с подтвержденным при повторном обследовании заболеванием.

Критерии включения: письменное согласие на проведение неонатального скрининга. Критерии исключения: письменный отказ от проведения неонатального скрининга.

Лабораторная диагностика

Определение уровней гормонов (ТТГ и 17ОНПГ) проводится с использованием метода твердофазного иммунофлюоресцентного анализа с временным разрешением (англ. TRFIA — time-resolved fluoroimmunoassay). Положительным результатом считалось значение выше порогового, установленного в лаборатории для каждого исследуемого анализа. Уровень 17-ОНПГ определялся при использовании набора реагентов «17- α -ОН-ПРОГЕСТЕРОН-НЕОСКРИН», ООО «Иммуноскрин». Уровень ТТГ — с помощью набора реагентов AutoDELFIATM Neonatal hTSH kit, Perkin Elmer. Сухие пятна крови брали на фильтровальную бумагу Perkin

¹ Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Доступно по: <https://base.garant.ru/4182961/> (дата обращения: 29.04.2025).

² Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 29.05.2006 № 220-р «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания в Санкт-Петербурге». Доступно по: <https://base.garant.ru/7989741/> (дата обращения: 29.04.2025).

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». Доступно по: <https://base.garant.ru/404987183/> (дата обращения: 29.04.2025).

⁴ Распоряжение Правительства Санкт-Петербурга от 27.12.2022 № 27-рп «Об утверждении региональной программы «Обеспечение расширенного неонатального скрининга в Санкт-Петербурге на 2023–2025 годы». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/7800202301020004> (дата обращения: 29.04.2025).

⁵ Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 30 декабря 2022 г. № 937-р «Об организации проведения расширенного неонатального скрининга в Санкт-Петербурге». Дата обращения: <https://base.garant.ru/406404049/> (дата обращения: 29.04.2025).

Elmer 226 или аналогичный Whatman № 903. Референсный интервал 17ОНПГ для доношенных новорожденных — до 27 нмоль/л. Референсный интервал ТТГ для доношенных новорожденных — 9 мЕд/мл.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик — ООО «Стат-тех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников

По данным за 2022 год СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» обследовано 51 203 новорожденных, повышение 17ОНПГ в первом сухом пятне зарегистрировано у 213 (0,4%). Для проведения углубленного статистического анализа была сформирована группа доношенных новорожденных с массой более 2500 г. Таким образом, в 2022 г. обследовано 44 875 доношенных новорожденных детей с массой тела более 2500 г, повышение 17ОНПГ в первом сухом пятне выявлено у 76 человек (0,17%). Медиана уровня 17ОНПГ составила 7,5 [5,6–9,9] нмоль/л. Чаще всего исследование производилось на 3-и или 4-е сутки жизни новорожденного ребенка.

Изменения показателя 17ОНПГ в первом сухом пятне в зависимости от возраста новорожденного ребенка демонстрируют важность временного фактора при проведении скрининговых исследований. Так, было установлено, что уровень 17ОНПГ ниже при обследовании на 5-е сутки жизни в сравнении с 3-м днем жизни (табл. 1).

В 2023 году с введением новой программы НС было обследовано 51 306 новорожденных, при определении 17ОНПГ патологический результат был выявлен у 1373 (2,7%). При этом у 46 360 доношенных новорожденных с массой тела более 2500 г повышение в первом сухом пятне крови было выявлено у 1011 человек (2,18%). Медиана уровня 17ОНПГ составила 12,4 [9,7–16,0] нмоль/л. Преимущественно взятие материала для исследования производилось в возрасте ребенка одни сутки. Однако у 1,9% детей кровь для исследования брали в первые часы жизни до истечения первых суток.

При анализе показателей 17ОНПГ в первом сухом пятне в 2023 году в зависимости от сроков взятия материала была выявлена статистически значимая закономерность снижения показателей по мере возрастания времени жизни после рождения. Установлено, чем старше возраст ребенка при взятии крови на исследование первого сухого пятна при НС, тем ниже уровень 17ОНПГ (табл. 2).

При сопоставлении медиан уровней 17ОНПГ в первом сухом пятне в 2022 и 2023 годах выявлены статистически значимые различия ($p < 0,005$), при более раннем взятии материала для обследования показатель оказался выше (табл. 3). Так, медиана показателя в 2023 году, когда обследовались новорожденные в 1–2-е сутки жизни, составила 12,4 [9,7–16,0] нмоль/л в сравнении с исследованиями в 2022 году при НС в возрасте 3–5 суток жизни 7,5 [5,6–9,9] нмоль/л ($p < 0,001$).

При анализе количества повышенных показателей 17ОНПГ в первом сухом пятне в зависимости от условий проведения НС были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) и в 2023 году повышенных показателей оказалось больше в сравнении с 2022 годом (табл. 4).

Увеличение числа результатов с превышением допустимых значений при скрининге требует дополнительной уточняющей диагностики, что, в свою очередь, усложняет диагностический процесс и приводит к психологической нагрузке на родителей новорожденных детей. По данным СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», в 2022 году 40 детям был повторно исследован уровень 17ОНПГ в сыворотке крови (уточняющая диагностика), тогда

Таблица 1. 7ОНПГ (нмоль/л) при неонатальном скрининге в зависимости от возраста новорожденного ребенка в 2022 году

Table 1. 17OHP (nmol/l) in neonatal screening according to the age of the newborn in 2022

Возраст новорожденного при скрининге (сутки жизни) / Age of the newborns in screening (day of life)	17ОНПГ (нмоль/л) / 17OHP (nmol/l)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
3	7,8	5,9–10,2	23 041	<0,001*
5	7,3	5,2–9,6	492	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) / Differences statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 2. 17ОНПГ (нмоль/л) в сухом пятне при неонатальном скрининге в зависимости от возраста новорожденного ребенка в 2023 году**Table 2.** 17OHP (nmol/l) in the dry spot at neonatal screening depending on the age of the newborn in 2023

Возраст новорожденного (сутки жизни) / Age of the newborn (day of life)	17ОНПГ скрининг 2023 год (нмоль/л) / 17OHP screening 2023 year (nmol/l)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
До 1 / Before 1	14,2	11,4–18,6	887	<0,001*
1	12,8	10,1–16,4	37600	1 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 2 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001
2	10,7	8,2–13,8	7776	2 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — 2 с.ж. = 0,018/
3	9,4	6,5–13,1	97	<0,001* 1 day — before 1 day <0,001 2 day — before 1 day <0,001 3 day — before 1 day <0,001 2 day –1 day <0,001 3 day –1 day <0,001 3 day –2 day = 0,018

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05) / Differences statistically significant (p < 0,05)

Таблица 3. 17ОНПГ (нмоль/л) при неонатальном скрининге в 2022 и 2023 годах**Table 3.** 17OHP (nmol/l) in neonatal screening in 2022 and 2023

Год / Year	17ОНПГ скрининг (нмоль/л) / 17OHP screening (nmol/l)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
2022	7,5	5,6–9,9	44 875	<0,001*
2023	12,4	9,7–16,0	46 360	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05) / Differences statistically significant (p < 0,05).

Таблица 4. Частота ложноположительных результатов неонатального скрининга на ВДКН в 2022 и 2023 годах**Table 4.** Frequency of false positive neonatal screening results on CAH in 2022 and 2023

Год / Year	Количество исследований 17ОНПГ в пределах референсных значений / Number of studies of 17OHP within reference values	Количество исследований 17ОНПГ выше референсных значений / Number of studies of 17OHP above reference values	p
2022	44 799 (99,8%)	76 (0,2%)	<0,001*
2023	45 350 (97,8%)	1011 (2,2)	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05) / Differences statistically significant (p < 0,05).

как в 2023 году дополнительное обследование потребовалось 121 ребенку. В 2022 году диагноз ВДКН в последующем подтвержден 5 пациентам, в 2023 году — 4 пациентам. Рост числа исследований для уточняющей диагностики не привел к увеличению пациентов с вновь диагностированным заболеванием.

Результаты скрининга на врожденный гипотиреоз

По данным за **2022 год**, в СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» обследовано 51 204 новорожденных, повышение ТТГ в первом сухом пятне при исследовании на 3–5-й день жизни зарегистрировано у 186 детей (0,4%). В группе доношенных новорожденных (44 870 детей с массой тела более 2500 г) повышение ТТГ в первом сухом пятне выявлено у 86 (0,19%). Медиана уровня ТТГ составила 2,0 [1,4–2,7] мкМЕ/мл.

По данным за **2023 год**, в СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» обследовано 51 388 новорожденных, повышение ТТГ в первом сухом пятне зарегистрировано у 1102 детей (2,1%). В группе доношенных новорожденных (46 365 детей с массой тела более 2500 г) повышение ТТГ в первом сухом пятне выявлено у 847 (1,89%). Медиана уровня ТТГ составила 3,9 [2,9–5,3] мкМЕ/мл.

При анализе медиан показателей ТТГ (мкМЕ/мл) в первом сухом пятне у новорожденных в 1–5-е сутки жизни выявлена определенная зависимость: с возрастом новорожденного снижается значение показателя: чем старше возраст, тем ниже уровень ТТГ (табл. 5).

При сопоставлении медиан уровней ТТГ в первом сухом пятне в 2022 и 2023 годах выявлены статистически значимые различия (p < 0,001), при более раннем взятии материала для обследования медиана ТТГ оказалась выше: 3,9 [2,9–5,3] против 2,0 [1,4–2,7].

При анализе количества повышенных показателей ТТГ в первом сухом пятне были установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$): в 2023 году их оказалось 847 (1,9%), тогда как 86 (0,2%) было в 2022 году.

Вместе с тем в процессе уточняющей диагностики в 2022 году 19 детям были исследованы уровни ТТГ и Т4св в сыворотке крови, в 2023 году эти исследования понадобились 121 ребенку. В 2022 году диагноз ВГ в последующем был подтвержден 13 пациентам, в 2023 — 21 пациенту.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ложноположительные результаты скрининга на ВДКН могут быть обусловлены рядом факторов, включая физиологические колебания уровня 17-гидроксипрогестерона у новорожденных, особенно у недоношенных детей и детей с низкой массой тела при рождении. Уровень 17ОНПГ достигает максимальных значений в первые 24–48 часов, что связано с адаптационными процессами эндокринной системы к внеутробной жизни. В ряде международных исследований показано, что уровень 17ОНПГ существенно снижается на 3–5-й день после рождения, это позволяет снизить вероятность ложноположительных результатов при повторном тестировании через несколько дней после первичного скрининга и повысить специфичность диагностики. У недоношенных новорожденных и детей с низкой массой тела при рождении отмечается значительно более высокий

уровень 17ОНПГ, что также отражает адаптивную реакцию на стресс. Таким образом, использование различных пороговых значений для уровня 17ОНПГ может существенно уменьшить количество ложноположительных результатов [5, 6, 8, 10]. В настоящем исследовании мы получили сходные данные, при анализе медиан уровней 17ОНПГ в зависимости от суток взятия образцов при проведении НС видна отчетливая динамика снижения показателей с течением времени (рис. 1).

Для измерения уровня 17ОНПГ применяются различные методы. Твердофазный иммунофлуоресцентный анализ с временным разрешением (англ. TRFIA — time-resolved fluoroimmunoassay) является наиболее распространенным для первичного скрининга на ВДКН. Важной особенностью метода является применение в качестве метки хелатов лантаноидов — европия, который высвобождается при добавлении усиливающего реагента на последней стадии анализа. Степень флуоресценции обратно пропорциональна количеству 17ОНПГ в образце, что позволяет оценить его концентрацию. Однако одной из основных проблем является перекрестное реагирование со стероидными сульфатами, которое может приводить к ложноположительным результатам из-за неспецифического связывания с 21-дeзоксикортизолом, 17-ОН прегненолоном и андростендионом, имеющих схожую структуру с 17ОНПГ. Таким образом, хотя TRFIA является относительно быстрым и недорогим

Таблица 5. ТТГ в первом сухом пятне крови у новорожденных детей при неонатальном скрининге в возрасте 1–5 суток жизни в 2022 и 2023 годах
Table 5. TSH in the first dried blood spot in newborn children at neonatal screening at 1–5 days of life in 2022 and 2023

Возраст новорожденного ребенка (сутки жизни) / Age of the newborn (day of life)	ТТГ скрининг (мкМЕ/мл) / TSH screening (μIU/mL)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
До 1 / Before 1	4,5	3,4–6,0	892	<0,001*
1	4,0	2,9–5,4	37605	1 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 2 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 4 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001
2	3,6	2,6–4,8	7770	5 с.ж. — до 1 с.ж. <0,001 2 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — 1 с.ж. <0,001
3	1,9	1,4–2,7	23 144	4 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 5 с.ж. — 1 с.ж. <0,001 3 с.ж. — 2 с.ж. <0,001
4	2,0	1,4–2,7	21 333	4 с.ж. — 2 с.ж. <0,001 5 с.ж. — 2 с.ж. <0,001 4 с.ж. — 3 с.ж. = 0,009/
5	1,9	1,5 — 2,6	491	<0,001* 1 day — before 1 day <0,001 2 day — before 1 day <0,001 3 day — before 1 day <0,001 4 day — before 1 day <0,001 2 day — 1 day <0,001 3 day — 1 day <0,001 4 day — 1 day <0,001 5 day — 1 day <0,001 3 day — 2 day <0,001 4 day — 2 day. <0,001 5 day — 2 day <0,001 4 day — day = 0,009

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) / Differences statistically significant ($p < 0,05$).

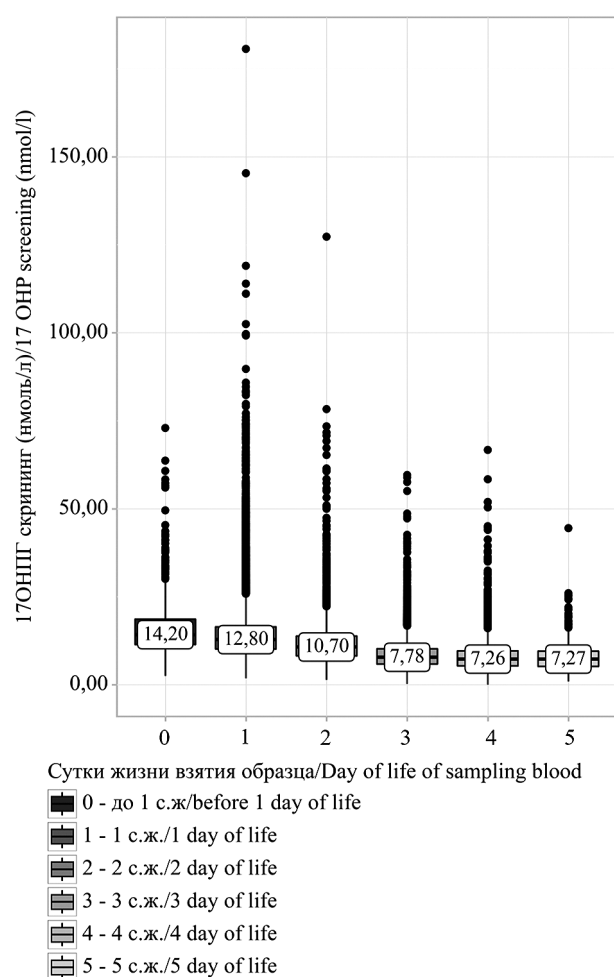


Рис. 1. Изменение медиан уровней 17ОНПГ (нмоль/л) в зависимости от суток жизни взятия образцов для проведения неонатального скрининга в 2022 и 2023 годах

Fig. 1. Change of median levels of 17 OHP depending on the day of life of sampling for neonatal screening in 2022 and 2023

методом, он характеризуется сравнительно высокой частотой ложноположительных результатов [5, 8, 10]. Высокоэффективная жидкостная хроматография масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС/МС) в ряде стран используется как метод второго уровня тестирования для подтверждения положительных результатов, полученных с помощью TRFIA. Этот метод позволяет более точно измерять уровень 17ОНПГ и других стероидов, обладает более высокой специфичностью и чувствительностью, что значительно снижает частоту ложноположительных результатов. Однако из-за высокой стоимости и сложности, требующей специализированного оборудования и квалифицированного персонала, ВЭЖХ-МС/МС не применяется на первом уровне скрининга [2, 10]. Ранее широко применялся радиоиммунный метод, но его использование ограничено из-за необходимости работы с радиоактивными материалами и связанных с этим рисков для радиационной безопасности [10]. В большинстве стран для первичного скрининга в настоящее время применяется TRFIA, а для оценки динамики показателей используется стратегия взятия двух образцов. В некоторых странах при

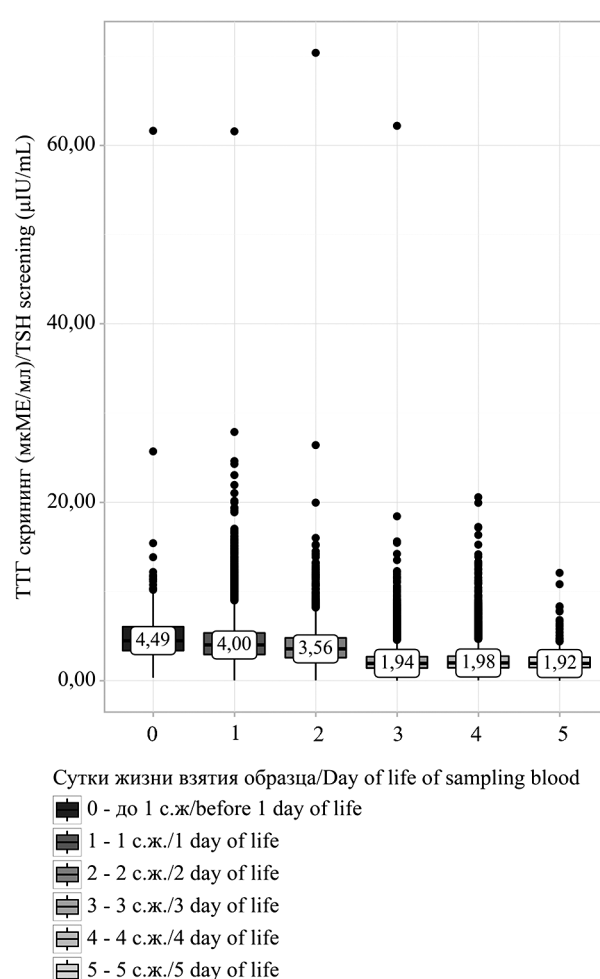


Рис. 2. Изменение медиан уровней ТТГ (мкМЕ/л) в зависимости от суток жизни взятия образцов для проведения неонатального скрининга в 2022 и 2023 годах

Fig. 2. Change of median levels of TSH (μIU/mL) depending on the day of life of sampling for neonatal screening in 2022 and 2023

положительных первичных результатах для подтверждения используется ВЭЖХ-МС/МС, что позволяет повысить точность скрининга [2, 11]. В нашей стране проведение ВЭЖХ-МС/МС на втором этапе НС в настоящее время малодоступно. В Санкт-Петербурге проводится исследование в нескольких образцах при получении патологических результатов при НС, референсы для 17ОНПГ установлены в зависимости от гестационного возраста. Таким образом, возможна оценка показателей в динамике.

Ложноположительные результаты скрининга на ВГ могут быть обусловлены особенностями функционирования гипоталамо-гипофизарной системы после рождения. В первые дни жизни уровень ТТГ у новорожденных может временно повышаться в ответ на адаптацию эндокринной системы к новым условиям, особенно если образцы крови были взяты слишком рано, в пределах первых 24 часов [9, 12]. Максимальные значения ТТГ наблюдаются примерно через 30 минут после рождения, достигая среднего уровня около 80 мЕд/л, что является физиологической реакцией на стресс, приводящей к активации гипоталамо-гипофизарно-

тиреоидной оси. В течение следующих 2–3 дней уровень ТТГ быстро снижается по мере адаптации новорожденного к внеутробной жизни, и к концу первой недели его уровень обычно опускается ниже 10 мЕд/л, что соответствует нормальным показателям для младенцев. Помимо этого, использование различных методов измерения ТТГ и свободного тироксина (Т₄св), а также различия в пороговых значениях, применяемых в разных странах и лабораториях, могут увеличивать частоту ложноположительных результатов [3, 4]. Эти данные подчеркивают важность правильного выбора времени для взятия образцов — рекомендуется проводить взятие крови не ранее чем через 24 часа после рождения [9, 12]. Результаты тестов необходимо интерпретировать с учетом возрастных референсных значений, особенно у недоношенных детей, у которых возможны временные колебания уровня ТТГ и Т₄св вследствие незрелости гипоталамо-гипофизарной системы, чтобы избежать ложноотрицательных результатов [7]. В настоящем исследовании мы получили сходные данные, при анализе медиан уровней ТТГ в зависимости от суток взятия образцов при проведении НС видна отчетливая динамика снижения показателей с течением времени (рис. 2).

При проведении НС на ВГ используется несколько методов для определения уровня ТТГ. Иммунофлуоресцентный анализ с временным разрешением (TRFIA) является широко применяемым методом, основанным на связывании меченого моноклонального антитела с двумя α - и β -субъединицами тиреотропного гормона, при добавлении усиливающего раствора на последней стадии анализа, европий высвобождается и испускает флуоресцентный сигнал, интенсивность которого пропорциональна количеству ТТГ в образце. Простота, точность и относительная доступность делают TRFIA предпочтительным для массовых программ скрининга. Этот метод обладает повышенной чувствительностью и специфичностью, что позволяет обнаруживать низкие концентрации ТТГ [4]. Ранее применялся радиоиммунный анализ (РИА), основанный на использовании радиоактивных меток. Несмотря на высокую чувствительность, РИА постепенно вытесняется из-за требований радиационной безопасности и наличия более современных методов.

В США применяются различные подходы к скринингу, включая первичное измерение ТТГ или Т₄, а также комбинированные подходы. В некоторых штатах рекомендуется проведение повторных тестов у новорожденных с высоким риском (например, недоношенные дети) для повышения точности диагностики [9]. В Европе используется двухступенчатая система скрининга, при которой положительные результаты первичного теста подтверждаются вторичными анализами. Такая стратегия позволяет снизить частоту ложноположительных результатов и учитывать региональные особенности [3, 4, 12]. В России используется иммунофлуоресцентный анализ с временным разрешением, причем исследование ТТГ выполняется в нескольких образцах, что позволяет оценить динамику изменений уровня гормона. Референсные значения варьируют в зависимости от возраста новорожденного [1].

Таким образом, для повышения точности неонатального скрининга на ВДКН необходимо внедрение многоуровневых подходов, включающих использование вторичных тестов, таких как ВЭЖХ-МС/МС, и стандартизацию пороговых значений для уровня 17ОНПГ. Для скрининга на ВГ необходимо учитывать особенности популяции, использовать многоуровневые подходы к тестированию и проводить дополнительные исследования у новорожденных с высоким риском. Кроме того, всеми исследователями подчеркивается важность контроля за временем взятия сухих пятен для НС, во избежание получения образцов, взятых до 24 часов жизни, либо использование возраст-специфических референсных интервалов. Эти меры могут значительно снизить частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов, обеспечивая тем самым раннюю диагностику и своевременное начало лечения новорожденных с ВДКН и ВГ.

ВЫВОДЫ

1. Изменение срока взятия сухих пятен крови для неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз и врожденную дисфункцию коры надпочечников с 3–5 суток на 1–2-е сутки жизни приводит к значительному увеличению числа ложноположительных результатов. Это требует дополнительного лабораторного подтверждения, что усложняет диагностический процесс.

2. Особое внимание следует уделить недопустимости взятия образцов в первые 24 часа жизни, так как это значительно повышает вероятность получения ложноположительных результатов. Необходимо формировать строгий контроль, чтобы взятие материала для определения гормональных показателей происходило только после 24 часов жизни новорожденного.

3. Рост числа ложноположительных результатов не сопровождается соответствующим увеличением числа подтвержденных случаев заболеваний.

4. Раннее взятие крови определяет необходимость коррекции референсных значений как для 17ОНПГ, так и для ТТГ, что позволяет повысить точность диагностики и снизить количество ложноположительных результатов.

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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность работникам биохимической лаборатории и консультативного отделения СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», врачам родовспомогательных учреждений и медицинских организаций г. Санкт-Петербурга в обеспечении преемственности при проведении неонатального скрининга.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the biochemical laboratory and the consultative department of the St. Petersburg State Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", doctors of maternity hospitals and medical organizations of St. Petersburg for ensuring continuity in neonatal screening.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Ширияева Т.Ю., Вагина Т.А., Нагаева Е.В., Чиклаева О.А., Шредер Е.В., Конюхова М.Б., Макрецкая Н.А., Шестопалова Е.А., Митькина В.Б. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз». Проблемы эндокринологии. 2022;68(2):90–103. DOI: 10.14341/probl12880.
2. Bialk E.R., Lasarev M.R., Held P.K. Wisconsin's screening algorithm for the identification of newborns with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(3):33. DOI: 10.3390/ijns5030033.
3. Caiulo S., Corbetta C., Di Frenna M. et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism: the benefit of using differential TSH cutoffs in a 2-Screen program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):e338–e349. DOI: 10.1210/clinem/dgaa789.
4. Di Dalmazi G., Carlucci M.A., Semeraro D. et al. A detailed analysis of the factors influencing neonatal TSH: results from a 6-year congenital hypothyroidism screening program. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:456. DOI: 10.3389/fendo.2020.00456.
5. Eshragh N., Doan L.V., Connelly K.J. et al. Outcome of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia at two time points. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):128–136. DOI: 10.1159/000508075.
6. Held P.K., Bird I.M., Heather N.L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: review of factors affecting screening accuracy. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(3):67. DOI: 10.3390/ijns6030067.
7. Klosinska M., Kaczynska A., Ben-Skowronek I. Congenital hypothyroidism in preterm newborns — the challenges of diagnostics and treatment: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:860862. DOI: 10.3389/fendo.2022.860862.
8. Pode-Shakked N., Blau A., Pode-Shakked B. et al. Combined gestational age- and birth weight-adjusted cutoffs for newborn screening of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3172–3180. DOI: 10.1210/jc.2018-02468.
9. Rose S.R., Wassner A.J., Wintergerst K.A. et al. Congenital hypothyroidism: screening and management. *Pediatrics*. 2023;151(1):e2022060419. DOI: 10.1542/peds.2022-060419.
10. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043–4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):39–40. DOI: 10.1210/jc.2018-02371.
11. Stroek K., Ruiter A., van der Linde A. et al. Second-tier testing for 21-hydroxylase deficiency in the Netherlands: a newborn screening pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):e4487–e4496. DOI: 10.1210/clinem/dgab464.
12. van Trotsenburg P., Stoupa A., Léger J. et al. Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 consensus guidelines update—an endo-european reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387–419. DOI: 10.1089/thy.2020.0333.

REFERENCES

1. Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Shiryayeva T.Yu., Vadina T.A., Nagaeva E.V., Chikulaeva O.A., Shredner E.V., Konyukhova M.B., Makretskaya N.A., Shestopalova E.A., Mitkina V.B. Clinical recommendations "Congenital hypothyroidism". *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(2):90–103. (In Russian).
2. Bialk E.R., Lasarev M.R., Held P.K. Wisconsin's screening algorithm for the identification of newborns with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(3):33. DOI: 10.3390/ijns5030033.
3. Caiulo S., Corbetta C., Di Frenna M. et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism: the benefit of using differential TSH cutoffs in a 2-Screen program. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):e338–e349. DOI: 10.1210/clinem/dgaa789.
4. Di Dalmazi G., Carlucci M.A., Semeraro D. et al. A detailed analysis of the factors influencing neonatal TSH: results from a 6-year congenital hypothyroidism screening program. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:456. DOI: 10.3389/fendo.2020.00456.

5. Eshragh N., Doan L.V., Connelly K.J. et al. Outcome of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia at two time points. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(2):128–136. DOI: 10.1159/000508075.
6. Held P.K., Bird I.M., Heather N.L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: review of factors affecting screening accuracy. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(3):67. DOI: 10.3390/ijns6030067.
7. Klosinska M., Kaczynska A., Ben-Skowronek I. Congenital hypothyroidism in preterm newborns — the challenges of diagnostics and treatment: a review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:860862. DOI: 10.3389/fendo.2022.860862.
8. Pode-Shakked N., Blau A., Pode-Shakked B. et al. Combined gestational age- and birth weight-adjusted cutoffs for newborn screening of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3172–3180. DOI: 10.1210/jc.2018-02468.
9. Rose S.R., Wassner A.J., Wintergerst K.A. et al. Congenital hypothyroidism: screening and management. *Pediatrics.* 2023;151(1):e2022060419. DOI: 10.1542/peds.2022-060419.
10. Speiser P.W., Arlt W., Auchus R.J. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043–4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(1):39–40. DOI: 10.1210/jc.2018-02371.
11. Stroek K., Ruiter A., van der Linde A. et al. Second-tier testing for 21-hydroxylase deficiency in the Netherlands: a newborn screening pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):e4487–e4496. DOI: 10.1210/clinem/dgab464.
12. van Trotsenburg P., Stoupa A., Léger J. et al. Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 consensus guidelines update—an endocrine reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 2021;31(3):387–419. DOI: 10.1089/thy.2020.0333.

ОБ АВТОРАХ

Анастасия Викторовна Ершова, врач клинической лабораторной диагностики, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-3110-0046; eLibrary SPIN: 9758-4476; e-mail: ershovaa25@gmail.com

* **Мария Евгеньевна Туркунова**, канд. мед. наук, врач — детский эндокринолог, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, Тобольская ул., д. 5; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Анастасия Юрьевна Лобенская, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая биохимической лабораторией, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-6399-2962; eLibrary SPIN: 9631-2193; e-mail: lobenskaya@mail.ru

Валерия Валерьевна Малых, врач — детский эндокринолог, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-4808-7021; eLibrary SPIN: 5225-2955; e-mail: vinavimed@gmail.com

Анастасия Олеговна Вечкасова, врач-генетик, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

Наталья Валерьевна Бучинская, канд. мед. наук, врач-генетик, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

AUTHORS' INFO

Anastasia V. Ershova, clinical laboratory diagnostics specialist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-3110-0046; eLibrary SPIN: 9758-4476; e-mail: ershovaa25@gmail.com

* **Mariia E. Turkunova**, MD, PhD, children endocrinologist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)"; address: 5 Tobolskaya str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-5611-2026; eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Anastasia U. Lobenskaya, clinical laboratory diagnostics specialist, Head of the biochemical laboratory, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-6399-2962; eLibrary SPIN: 9631-2193; e-mail: lobenskaya@mail.ru

Valeria V. Malyh, children endocrinologist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-4808-7021; eLibrary SPIN: 5225-2955; e-mail: vinavimed@gmail.com

Anastasia V. Vechkasova, medical geneticist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

Natalia V. Buchinskaya, MD, PhD, medical geneticist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Наталья Анатольевна Гладкова, врач-генетик, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9912-9538; e-mail: endnat@yandex.ru

Юлия Сергеевна Кошечкина, врач-генетик, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0440-9319; eLibrary SPIN: 1333-0802; e-mail: yulkoshevaya@gmail.com

Анна Аркадьевна Андраева, врач клинической лабораторной диагностики, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0098-4949; eLibrary SPIN: 4832-5677; e-mail: anya.and.94@mail.ru

Любовь Михайловна Рыбкина, врач клинической лабораторной диагностики, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0005-4519-0893; e-mail: 2947003r@rambler.ru

Ольга Сергеевна Берсенева, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии им. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-1544-1661; eLibrary SPIN: 6550-2139; e-mail: o.berseneva@mail.ru

Елена Андреевна Серебрякова, врач-генетик, заведующая консультативным отделением СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5602-0156; eLibrary SPIN: 9819-8823; e-mail: el.a.serebryakova@mail.ru

Александр Леонидович Коротеев, канд. мед. наук, главный врач, СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1568-3217; eLibrary SPIN: 8702-6057; e-mail: alexkoroteev@mail.ru

Елена Борисовна Башнина, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии им. В.Г. Баранова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7063-1161; eLibrary SPIN: 5568-0690; e-mail: bashnina@mail.ru

Natalya A. Gladkova, medical geneticist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9912-9538; e-mail: endnat@yandex.ru

Yuliya S. Koshevaya, medical geneticist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0440-9319; eLibrary SPIN: 1333-0802; e-mail: yulkoshevaya@gmail.com

Anna A. Andraeva, clinical laboratory diagnostics specialist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0098-4949; eLibrary SPIN: 4832-5677; e-mail: anya.and.94@mail.ru

Lyubov M. Rybkina, clinical laboratory diagnostics specialist, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0005-4519-0893; e-mail: 2947003r@rambler.ru

Olga S. Berseneva, MD, PhD, Associate Professor Department of Endocrinology named after V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-1544-1661; eLibrary SPIN: 6550-2139; e-mail: o.berseneva@mail.ru

Elena A. Serebryakova, medical geneticist, head of the department, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5602-0156; eLibrary SPIN: 9819-8823; e-mail: el.a.serebryakova@mail.ru

Alexander L. Koroteev, MD, PhD, Head of the Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Center (Medical and Genetic)", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1568-3217; eLibrary SPIN: 8702-6057; e-mail: alexkoroteev@mail.ru

Elena B. Bashnina, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor Department of Endocrinology named after V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7063-1161; eLibrary SPIN: 5568-0690; e-mail: bashnina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Лечебно-диагностический алгоритм при первичном гиперпаратиреозе

И.В. Макаров, Н.А. Прокофьева,
Е.С. Лопухов, Б.В. Кривошеев

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), являясь одной из ведущих эндокринных патологий, требует особого подхода как в диагностике, так и в лечении.

Цель. Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма при первичном гиперпаратиреозе путем внедрения интегральных показателей в лабораторной и 3D-моделирования в инструментальной диагностике данной патологии.

Материалы и методы. В исследование включены 102 пациента с диагнозом ПГПТ. Мужчин — 15 (14,7%), женщин — 87 (85,3%). Средний возраст $58,96 \pm 12,61$ года. Первую группу — 74 человека (72,5%) — составили пациенты с симптомным гиперпаратиреозом (сПГПТ) гиперкальциемической формы. Вторую группу — 28 человек (27,5%) — составили пациенты с сомнительными лабораторными и/или клиническими проявлениями ПГПТ: с бессимптомным гиперпаратиреозом (бПГПТ) гиперкальциемической (10 пациентов) и нормокальциемической (2 пациента) формами, а также пациенты с симптомным гиперпаратиреозом нормокальциемической формы (16 пациентов). Контрольную группу составили 38 здоровых добровольцев. Для диагностики ПГПТ использовали предложенные интегральные показатели гиперпаратиреоза (индекс ИПГПТ и коэффициент КПГПТ первичного гиперпаратиреоза). Для топической диагностики аденом околощитовидных желез (ОЩЖ) внедрено 3D-моделирование органов шеи на основе компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Результаты. При обследовании 38 здоровых добровольцев выявлено, что значения ИПГПТ были $>2,46$, а значения КПГПТ $>1,95$. У всех пациентов с ПГПТ до операции ИПГПТ был $\leq 2,46$, КПГПТ $\leq 1,95$. После операции средние значения ИПГПТ и КПГПТ приближались к среднему значению здоровых добровольцев, что подтверждало эффективность операции. Предоперационное 3D-моделирование позволило точно определять местоположение пораженных ОЩЖ, отказаться от проведения ревизионных операций в пользу селективной паратиреоидэктомии, сократить время операций в 1,8 раза ($p=0,041$).

Заключение. Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма путем внедрения интегральных показателей в лабораторной и 3D-моделирования в инструментальной диагностике первичного гиперпаратиреоза значительно облегчает тактику лечения пациентов данной категории и выбор объема хирургического вмешательства.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, лабораторная диагностика, интегральные показатели, 3D-моделирование, лечебно-диагностический алгоритм

Как цитировать

Макаров И.В., Прокофьева Н.А., Лопухов Е.С., Кривошеев Б.В. Лечебно-диагностический алгоритм при первичном гиперпаратиреозе. *Педиатр.* 2025;16(2):40–47. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.27.75.004>

Therapeutic and diagnostic algorithm for the management of patients with primary hyperparathyroidism

Igor V. Makarov, Natalia A. Prokofieva,
Evgeny S. Lopukhov, Bogdan V. Krivosheev

Samara State Medical University, Samara, Russia

ABSTRACT

Background. Primary hyperparathyroidism (PHPT), being one of the leading endocrine pathologies, requires a special approach both in diagnosis and treatment.

Aim. Optimization of the therapeutic and diagnostic algorithm in primary hyperparathyroidism by introducing integral indicators in laboratory and 3D modeling in instrumental diagnostics of this pathology.

Materials and methods. The study included 102 patients diagnosed with PHPT. There were 15 men (14.7%), women — 87 (85.3%). The mean age was 58.96 ± 1.61 years. The first group, 74 people (72.5%), consisted of patients with symptomatic hyperparathyroidism (sPHPT) hypercalcemic form. The second group, 28 patients (27.5%), consisted of patients with doubtful laboratory and/or clinical manifestations of PHPT: with asymptomatic hyperparathyroidism (bPHPT), hypercalcemic (10 patients) and normocalcemic (2 patients), and patients with symptomatic hyperparathyroidism, normocalcemic form (16 patients). The control group consisted of 38 healthy volunteers. For the diagnosis of PHPT, the proposed integral indicators of hyperparathyroidism (IPHPT index and CPHGPT coefficient of primary hyperparathyroidism) were used. For the topical diagnosis of parathyroid adenomas (PTG), 3D modeling of the neck organs based on CT/MRI studies was introduced.

Results. As a result of the examination of 38 healthy volunteers, it was revealed that the IPHPT values were >2.46 , and the CPHPT values >1.95 . In all patients with PHPT before surgery, the IPHPT was ≤ 2.46 and the CPHPT ≤ 1.95 . After surgery, the mean values of IPHPT and CPHPT approached the mean values of healthy volunteers which confirmed the effectiveness of the operation. Preoperative 3D modeling made it possible to accurately determine the location of PTG lesions, to abandon revision operations in favor of selective parathyroidectomy, and to reduce the time of operations by 1.8 times ($p=0.041$).

Conclusion. Optimization of the therapeutic and diagnostic algorithm by introducing integral indicators in laboratory and 3D modeling in instrumental diagnostics of primary hyperparathyroidism greatly facilitates the management of patients in this category and the choice of the scope of surgical intervention.

Keywords: primary hyperparathyroidism, laboratory diagnostics, integral indicators, 3D modeling, therapeutic and diagnostic algorithm

To cite this article

Makarov IV, Prokofieva NA, Lopukhov ES, Krivosheev BV. Therapeutic and diagnostic algorithm for the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):40–47. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.27.75.004>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — одна из насущных проблем современной медицины, поскольку клинические проявления этого заболевания могут стать причинами обращений к врачам многих специальностей (эндокринологов, хирургов, урологов, гастроэнтерологов, кардиологов, челюстно-лицевых хирургов и травматологов-ортопедов) [1, 2, 4, 14]. Данное заболевание по частоте является третьим в структуре эндокринной патологии. Патологический процесс в околощитовидных железах (ОЩЖ) вовлекает различные органы и системы, что ведет к значительному понижению качества жизни и может стать причиной инвалидности. В связи с этим ПГПТ требует непростой аналитической работы как в плане диагностики, так и лечебной тактики [3, 6–9, 12–14].

Как известно, ПГПТ — это, прежде всего, лабораторный диагноз. Ведущими в его постановке являются исследование паратгормона (ПТГ) общего, альбумин-скорректированного, ионизированного кальция и фосфора в плазме крови [5, 10, 11, 14, 15]. На начальных этапах необходимо диагностировать наличие или отсутствие гиперкальциемии, а также определять уровень ПТГ [10, 11, 14, 15]. На настоящий момент практически нет исследований, посвященных интегративной зависимости показателей фосфорно-кальциевого обмена в дифференциальной диагностике ПГПТ. Нет также и уникальных, точных методов инструментальной диагностики данного заболевания, что оставляет вопросы в определении хирургического доступа и объема оперативного вмешательства при ПГПТ.

Лечебно-диагностический алгоритм ПГПТ продолжает оставаться дискуссионным вопросом эндокринологов и эндокринных хирургов. Четкое его определение, безусловно, позволит решить многие вопросы данной проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом путем внедрения интегральных показателей в лабораторной и 3D-моделирования в инструментальной диагностике данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 102 пациента с ПГПТ. В первую группу вошли 74 человека (72,5%) с симптомным ПГПТ гиперкальциемической формы. Вторую группу составили 28 (27,5%) человек с сомнительными лабораторными и/или клиническими проявлениями ПГПТ. Из них 12 пациентов с бессимптомным гиперпаратиреозом (10 пациентов с гиперкальциемической формой и 2 человека с нормокальциемической формой заболевания) и 16 человек с симптомным гиперпаратиреозом нормокальциемической формы.

Для определения референсных значений предложенных интегральных показателей лабораторной диагностики ПГПТ (индекс (ИПГПТ) и коэффициент (КПГПТ) первичного гиперпаратиреоза) была сформирована контрольная груп-

па здоровых добровольцев (38 человек) без заболеваний органов эндокринной системы, в возрасте от 19 до 22 лет.

Все пациенты с ПГПТ были оперированы. При этом выполняли либо одномоментную паратиреоидэктомию (ПЭ) с двусторонней (ПЭ+ДРШ) или односторонней ревизией шеи (ПЭ+ОРШ), либо селективную паратиреоидэктомию (СПЭ). Из них 15 пациентам (14,7%) выполняли 3D-моделирование органов шеи с использованием аппаратно-программного комплекса (АПК) «Автоплан» на основе магнитно-резонансных (МР) и компьютерно-томографических (КТ) исследований [4]¹.

Пациентов мужского пола было 15 (14,7%), женского — 87 (85,3%). Средний возраст у мужчин 61,09±18,13 года, у женщин — 58,56±11,47 года.

Все исследования проводили при наличии добровольного информированного согласия пациента в соответствии с декларацией о соблюдении международных, а также Российских этических принципов и норм.

Исследование одноцентровое, динамическое, одновыборочное.

Для интегральной диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена и постановки диагноза ПГПТ предложены два интегральных показателя: индекс (ИПГПТ) и коэффициент (КПГПТ) ПГПТ².

И_{ПГПТ} рассчитывался по формуле:

$$I_{\text{ПГПТ}} = \frac{Ca_{\text{общ}} \cdot P}{\text{ПТГ}} \cdot 100,$$

где $Ca_{\text{общ}}$ — уровень общего кальция в плазме крови, ммоль/л; P — уровень фосфора в плазме крови, ммоль/л; ПТГ — уровень ПТГ в плазме крови, пг/мл.

КПГПТ рассчитывался по формуле:

$$K_{\text{ПГПТ}} = \frac{Ca_{\text{ион}} \cdot P}{\text{ПТГ}} \cdot 100,$$

где $Ca_{\text{ион}}$ — уровень ионизированного кальция в плазме крови, ммоль/л; P — уровень фосфора в плазме крови, ммоль/л; ПТГ — уровень паратгормона в плазме крови, пг/мл.

При выявлении патологически измененных ОЩЖ применяли ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной (ЩЖ) и ОЩЖ (в 100%), сцинтиграфию ЩЖ и ОЩЖ (в 74,5%), а также МРТ (29,4%) или КТ (26,5%) шеи. В 15 исследованиях осуществляли 3D-моделирование органов шеи с помощью АПК «Автоплан» на базе анализа МРТ или КТ.

Статистический анализ материала с последующей статистической обработкой осуществлялся в программно-аппа-

¹ Макаров И.В., Колсанов А.В., Чаплыгин С.С., Ахматалиев Т.Х., Жиров В.В., Прокофьева Н.А., Сидоров А.Ю., Романов Р.М. Способ визуализации аденом околощитовидных желез при первичном гиперпаратиреозе. Патент РФ на изобретение № 2688804. Опубликовано 22.05.2019 г.

² Макаров И.В., Сидоров А.Ю., Прокофьева Н.А., Пастухов Д.О., Карпова Д.О., Сысоева Ю.В. Способ диагностики первичного гиперпаратиреоза. Патент на изобретение № 2730997. Опубликовано 26.08.2020 г.

ратном комплексе в среде Windows с помощью программы SPSS 25 PS IMAGO 4.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, США, лицензия № 5725-A54). Описательные статистики представлены средним значением и среднеквадратическим отклонением ($M \pm SD$) либо медианой и межквартильным размахом — $Me (Q1-Q3)$.

Сравнение двух независимых выборок по нормально распределенному признаку осуществляли при помощи t -критерия Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального, применяли U -критерий Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых выборок (до и после оперативного лечения) применяли критерий Вилкоксона. Для всех видов анализов результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза. Выполнение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России (протокол № 19 от 26 октября 2018 года).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении значений интегральных показателей у всех 102 пациентов с первичным гиперпаратиреозом индекс ИПГПТ до операции варьировал от 0,037 до 2,46 ($1,23 \pm 0,65$). В контрольной группе здоровых добровольцев ИПГПТ изменялся от 2,46 до 9,5 ($5,6 \pm 1,99$). Таким образом, при значении ИПГПТ $\leq 2,46$ судили о наличии или отсутствии заболевания. Значения ИПГПТ в 1-е сутки после паратиреоидэктомии были выше значения 2,46, что свидетельствовало о биохимическом выздоровлении и эффективности оперативного вмешательства (табл. 1).

При определении КПГПТ у пациентов с ПГПТ до операции значения варьировали от 0,017 до 1,95 ($0,63 \pm 0,35$). В контрольной группе здоровых добровольцев КПГПТ изменялся от 2,88 до 6,34 ($3,86 \pm 1,27$). Таким образом, при КПГПТ $\leq 1,95$ судили о наличии ПГПТ. После операции у всех пациентов КПГПТ был выше выявленного порогового значения (табл. 2).

В таблице 3 в сравнительном аспекте представлены показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов первой и второй групп с учетом предложенных интегральных показателей до оперативного лечения. Следует отметить, что, несмотря на менее выраженные изменения значений ПТГ, кальция и фосфора во второй группе с сомнительными лабораторными и клиническими проявлениями ПГПТ, данные ИПГПТ и КПГПТ подтверждали диагноз ПГПТ.

При анализе значений ИПГПТ и КПГПТ в 1-е сутки после операции последние подтверждали лабораторное выздоровление у пациентов первой и второй групп (табл. 4).

Объем оперативных вмешательств выполняли исходя из следующих показаний. Паратиреоидэктомию (ПЭ) и двустороннюю ревизию шеи (ДРШ) применяли при дискордантных или негативных результатах ультразвуковой диагностики (УЗИ) и сцинтиграфии, при предполагаемом полигланулярном поражении, а также при сопутствующей патологии ЩЖ. Выполнено 51 ПЭ и ДРШ: в первой группе — 47 (63,5%), во второй группе — 4 (14,3%). ПЭ и одностороннюю ревизию шеи (ОРШ) выполняли при подозрении на наличие двух увеличенных околощитовидных желез (ОЩЖ) с одной стороны. Выполнено 17 ПЭ с ОРШ: в первой группе — 10 (13,5%), во второй — 7 (25%). Селективную паратиреоидэктомию (СПЭ)

Таблица 1. Значения интегрального показателя лабораторной биохимической оценки индекса первичного гиперпаратиреоза ИПГПТ у пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) до и после операции в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев

Table 1. Values of the integral indicator of laboratory biochemical assessment of primary hyperparathyroidism index IPHPT in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) before and after surgery in comparison with a control group of healthy volunteers

Показатель / Index	Пациенты с ПГПТ / Patients with PHPT		Здоровые добровольцы / Healthy volunteers	Статистическая значимость отличий / Statistical significance of differences
	до операции / before surgery	1-е сутки после операции / 1st day after surgery		
ИПГПТ/ IPHPT	$1,23 \pm 0,65^*$	$8,12 \pm 5,76$	$5,6 \pm 1,99^*$	$p < 0,001$

* p — вероятность статистических отличий значений ИПГПТ между группами.

* p — the probability of statistical differences in the IPHPT values between the groups.

Таблица 2. Значения интегрального показателя биохимической оценки коэффициента первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) КПГПТ у пациентов с ПГПТ до и после операции в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев

Table 2. Values of the integral indicator of biochemical assessment of the coefficient of primary hyperparathyroidism (PHPT) CPHPT in patients with PHPT before and after surgery in comparison with a control group of healthy volunteers

Показатель / Index	Пациенты с ПГПТ / Patients with PHPT		Здоровые добровольцы / Healthy volunteers	Статистическая значимость отличий / Statistical significance of differences
	До операции / Before surgery	1-е сутки после операции / 1st day after surgery		
КПГПТ / CPHPT	$0,63 \pm 0,35^*$	$3,96 \pm 2,69$	$3,86 \pm 1,27^*$	$p < 0,001$

* p — вероятность статистических отличий значений КПГПТ между группами.

* p — the probability of statistical differences in the CPHPT values between the groups.

Таблица 3. Уровень основных показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов первой и второй групп до оперативного лечения первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) ($M \pm SD$, Me (Q1–Q3))**Table 3.** The level of the main indicators of phosphorus-calcium metabolism in patients of first and second groups before surgical treatment primary hyperparathyroidism (PHPT) ($M \pm SD$, Me (Q1–Q3))

Показатели до оперативного лечения / Indicators before surgical treatment	Статистический показатель / Statistical indicator	Первая группа / First group (n=74)	Вторая группа / Second group (n=28)	p
Паратиреоидный гормон (пг/мл) / Parathyroid hormone (pg/ml)	$M \pm SD$	317,60 $\pm$ 218,79	141,17 $\pm$ 55,57	<0,001
	Me (Q1–Q3)	262,15 (183,99–347,58)	128,95 (100,53–165,45)	
Кальций общий (ммоль/л) / Total calcium (mmol/l)	$M \pm SD$	2,85 $\pm$ 0,15	2,44 $\pm$ 0,15	<0,001
	Me (Q1–Q3)	2,84 (2,75–2,94)	2,39 (2,36–2,52)	
Кальций ионизированный (ммоль/л) / Calcium ionized (mmol/l)	$M \pm SD$	1,43 $\pm$ 0,08	1,28 $\pm$ 0,10	<0,001
	Me (Q1–Q3)	1,41 (1,37–1,47)	1,27 (1,20–1,35)	
Фосфор (ммоль/л) / Phosphorus (mmol/l)	$M \pm SD$	0,82 $\pm$ 0,20	0,89 (0,76–1,13)	0,030
	Me (Q1–Q3)	0,79 (0,68–0,87)	0,92 $\pm$ 0,22	
ИПГПТ / IPHPT	$M \pm SD$	1,11 $\pm$ 0,63	1,56 $\pm$ 0,57	<0,001
	Me (Q1–Q3)	0,98 (0,61–1,46)	1,49 (1,11–1,88)	
КПГПТ / CPHPT	$M \pm SD$	0,56 $\pm$ 0,34	0,82 $\pm$ 0,31	<0,001
	Me (Q1–Q3)	0,48 (0,30–0,76)	0,81 (0,58–1,02)	

Таблица 4. Уровень основных показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов первой и второй групп с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) через 1 сутки после оперативного лечения ($M \pm SD$, Me (Q1–Q3))**Table 4.** The level of the main parameters of phosphorus-calcium metabolism in patients of the first and second groups with primary hyperparathyroidism (PHPT) 1 day after surgical treatment ($M \pm SD$, Me (Q1–Q3))

Показатели после оперативного лечения / Indicators after surgical treatment	Статистический показатель / Statistical indicator	Первая группа / First group (n=74)	Вторая группа / Second group (n=28)	p
Паратиреоидный гормон (пг/мл) / Parathyroid hormone (pg/ml)	$M \pm SD$	41,01 $\pm$ 26,79	34,10 $\pm$ 19,51	0,407
	Me (Q1–Q3)	36,70 (17,62–55,10)	33,07 (17,41–48,58)	
Кальций общий (ммоль/л) / Total calcium (mmol/l)	$M \pm SD$	2,24 $\pm$ 0,21	2,22 $\pm$ 0,15	0,189
	Me (Q1–Q3)	2,27 (2,16–2,35)	2,24 (2,16–2,30)	
Кальций ионизированный (ммоль/л) / Calcium ionized (mmol/l)	$M \pm SD$	1,16 $\pm$ 0,23	1,10 $\pm$ 0,09	0,291
	Me (Q1–Q3)	1,11 (1,04–1,20)	1,08 (1,05–1,15)	
Фосфор (ммоль/л) / Phosphorus (mmol/l)	$M \pm SD$	1,21 $\pm$ 0,16	1,23 $\pm$ 0,14	0,229
	Me (Q1–Q3)	1,21 (1,10–1,31)	1,25 (0,84–1,31)	
ИПГПТ / IPHPT	$M \pm SD$	7,96 $\pm$ 5,58	8,54 $\pm$ 6,28	0,368
	Me (Q1–Q3)	6,18 (4,14–9,57)	7,41 (4,78–10,02)	
КПГПТ / CPHPT	$M \pm SD$	3,84 $\pm$ 2,52	4,28 $\pm$ 3,10	0,429
	Me (Q1–Q3)	2,95 (2,07–4,82)	3,43 (2,32–5,46)	

при наличии 1 аденомы ОЩЖ произведено у 34 больных: по 17 в первой и второй группах (23 и 60,7%).

Всем 15 пациентам, которым осуществляли предоперационное 3D-моделирование, выполнена СПЭ (рис. 1, 2). До оптимизация лечебно-диагностического алгоритма при ПГПТ оперировано 7 больных, после — 8.

У всех 7 пациентов (3 — из первой, 4 — из второй группы), несмотря на лабораторное подтверждение ПГПТ, не было получено достоверных данных УЗИ и скинтиграфии по локализации патологически измененных ОЩЖ. При УЗИ выявили у 4 пациентов, при скинтиграфии —

у 3, что являлось показанием к ДРШ. Но результаты МРТ или КТ шеи и 3D-моделирование позволило выявить солитарные аденомы и выполнить радикальную операцию — СПЭ из мини-доступа. Использование предоперационного 3D-моделирования позволило в 1,98 раза сократить время операций (с 79,2 $\pm$ 18,7 до 40,0 $\pm$ 10,9 минут при $p < 0,005$).

ВЫВОДЫ

1. Интегральная оценка диагностики ПГПТ является адекватной и достоверной в постановке данного диагноза, а предложенные индекс (ИПГПТ) и коэффициент (КПГПТ)

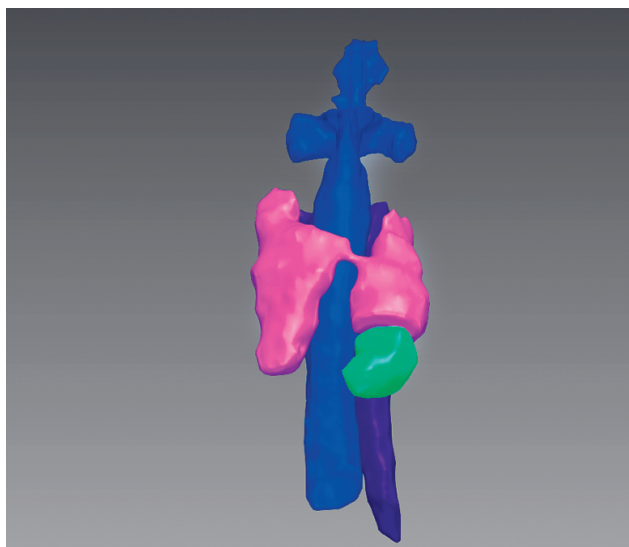


Рис. 1. 3D-модель анатомических образований шеи (вид спереди): сиреневым цветом обозначена щитовидная железа, синим — трахея, зеленым — аденома околощитовидной железы

Fig. 1. 3D-model of anatomical formations of the neck (front view): lilac indicates the thyroid gland, blue — trachea, green — parathyroid gland adenoma

могут быть использованы в клинической практике как эндокринолога и эндокринного хирурга, так и врачей других специальностей.

2. 3D-моделирование значительно облегчает выполнение оперативного вмешательства, предотвращая возможные интраоперационные осложнения и расширение объема операции.

3. Оптимизация лечебно-диагностического алгоритма путем внедрения интегральных показателей в лабораторной и 3D-моделирования в инструментальной диагностике первичного гиперпаратиреоза значительно облегчает ведение пациентов данной категории и выбор объема хирургического вмешательства.

В связи с улучшением диагностики ПГПТ, выявлений нарушений фосфорно-кальциевого обмена необходимость выработки четкого лечебно-диагностического алгоритма при первичном гиперпаратиреозе становится все более актуальной. При подозрении на ПГПТ необходимо вначале исследовать уровни общего Са и/или альбумин-скорректированного Са, Ca^{2+} и ПТГ в сыворотке крови. При их отклонении от нормы — исследовать фосфор, витамин D, креатинин в крови, скорость клубочковой фильтрации, определить уровни Са и Р в суточной моче, а также произвести расчет ИППТТ и КПГПТ.

При получении лабораторных данных, свидетельствующих о наличии ПГПТ, необходимо выполнять топическую диагностику аденом ОЩЖ. Начинать необходимо с УЗИ и сцинтиграфии. При негативных или дискордантных данных прибегать к выполнению КТ или МРТ органов шеи. Для минимизации оперативной травмы и достижения максимального эффекта операции желательно построить, опираясь на данные КТ/МРТ исследования, анатомическую 3D-модель

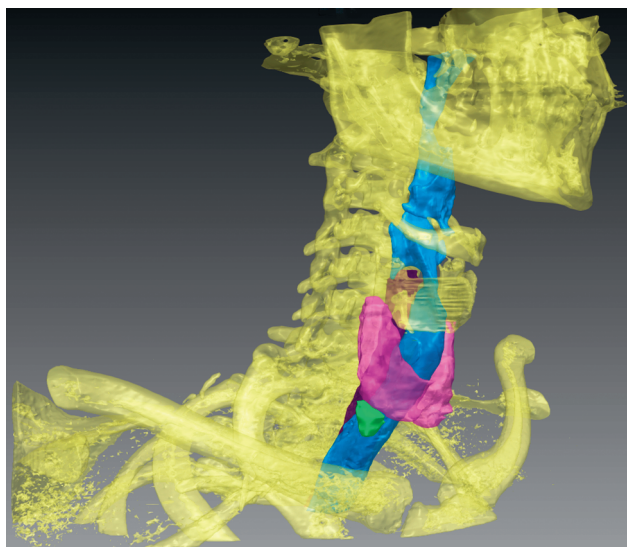


Рис. 2. 3D-модель анатомических образований шеи (вид сбоку): сиреневым цветом обозначена щитовидная железа, синим — трахея, зеленым — аденома околощитовидной железы, желтым — кости скелета

Fig. 2. 3D-model of anatomical formations of the neck (side view): lilac indicates the thyroid gland, blue — trachea, green — parathyroid gland adenoma, yellow — skeletal bones

органов шеи, что позволяет быстро обнаружить и удалить патологически измененные ОЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С. и др. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ). Проблемы эндокринологии. 2011;3:3–10.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016;62(6):40–77.
3. Дolidze Д.Д., Мумладзе Р.Б., Варданян А.В. и др. Комплексный подход при хирургическом лечении больных с первичным гиперпаратиреозом. Эндокринная хирургия. 2013;3:41–47.
4. Макаров И.В., Жиров В.В., Колсанов А.В. и др. 3D-моделирование как метод топической диагностики в хирургическом лечении гиперпаратиреоза. Вестник Российской военной медицинской академии. 2019;65(1):81–83.
5. Макаров И.В., Прокофьева Н.А. Тактика хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом и подозрением на рак околощитовидной железы. Таврический медико-биологический вестник. 2022;25(3):152–157. DOI: 10.29039/2070-8092-2022-25-3-152-157.
6. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы эндокринологии. 2021;67(4):94–124. DOI: 10.14341/probl12801.
7. Мокрышева Н.Г. Околощитовидные железы. Первичный гиперпаратиреоз. М.: Медицинское информационное агентство; 2019. EDN: WZPICK.
8. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Ковалева Е.В., Крупинова Ю.А. Современные проблемы гипер- и гипопаратиреоза. Терапевтический архив. 2021;10(93):1149–1154. DOI: 10.2644/2/00403660.2021.10.201109. EDN: ZGICRX.
9. Никитина Т.П., Гладкова И.Н., Русаков В.Ф. и др. Качество жизни пациентов с первичным гиперпаратиреозом после хирургического лечения. Проблемы эндокринологии. 2022;68(1):27–39.
10. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современная лабораторная диагностика и дифференциальный диагноз. Здоровье Казахстана. 2015;3:34.
11. Bilezikian J.P., Khan A.A., Silverberg S.J., Fuleihan G.E., Marcocci C., Minisola S., Perrier N., Sitges-Serra A., Thakker R.V., Guyatt G., Mannstadt M., Potts J.T., Clarke B.L., Brandi M.L., Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2022;37(11):2293–2314. DOI: 10.1002/jbmr.4677.
12. Callender G.G. Surgery for primary hyperparathyroidism. Cancer. 2014;120(23):3602–3016.
13. Cheung K., Wang T.S., Farrokhyar F., Roman S.A., Sosa J.A. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. Ann Surg Oncol. 2012;19(2):77–83. DOI: 10.1245/s10434-011-1870-5.
14. Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):3993–4004. DOI: 10.1210/je.2018-01225.
15. Van der Plas W.Y., Noltes M.E., Schaeffers A.W. et al Diagnostic approach and treatment of primary hyperparathyroidism. Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:1870.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mirnaya S.S. et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (first results from the database of the Federal State Institution ENC). Problems of Endocrinology. 2011;(3):3–10. (In Russian).
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al. Primary hyperparathyroidism: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. Problems of Endocrinology. 2016;62(6):40–77. (In Russian).
3. Dolidze D.D., Mumladze R.B., Vardanyan A.V. et al. An integrated approach in the surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine Surgery. 2013;(3):41–47. (In Russian).
4. Makarov I.V., Zhiron V.V., Kolsanov A.V. et al. 3D-modelling as a method of topical diagnostics in surgery of hyperparathyroidism. Bulletin of Russian military medical Academy. 2019;1(65):81–83. (In Russian). DOI: 10.17816/brmma13052.
5. Makarov I.V., Prokofieva N.A. Surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism and suspicion of parathyroid cancer. Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik. 2022;25(3):152–157. (In Russian).
6. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S. et al. Clinical guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. Problems of endocrinology. 2021;67(4):94–124. (In Russian).
7. Mokrysheva N.G. Parathyroid glands. Primary hyperparathyroidism. Moscow: Medical Information Agency; 2019. (In Russian).
8. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Kovaleva E.V., Krupinova Y.A. Modern problems of hyper- and hypoparathyroidism. Therapeutic Archive. 2021;93(10):1149–1154. (In Russian).
9. Nikitina T.P., Gladkova I.N., Rusakov V.F. et al. Quality of life of patients with primary hyperparathyroidism after surgical treatment. Problems of Endocrinology. 2022;68(1):27–39. (In Russian).
10. Cherenko S.M. Primary hyperparathyroidism: modern laboratory diagnostics and differential diagnosis. Health of Kazakhstan. 2015;3:34.
11. Bilezikian J.P., Khan A.A., Silverberg S.J., Fuleihan G.E., Marcocci C., Minisola S., Perrier N., Sitges-Serra A., Thakker R.V., Guyatt G., Mannstadt M., Potts J.T., Clarke B.L., Brandi M.L., Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2022;37(11):2293–2314. DOI: 10.1002/jbmr.4677.
12. Callender G.G. Surgery for primary hyperparathyroidism. Cancer. 2014;120(23):3602–3616.

13. Cheung K., Wang T.S., Farrokhyar F., Roman S.A., Sosa J.A. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):77–83. DOI: 10.1245/s10434-011-1870-5.
14. Bilezikian J.P. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3993–4004. DOI: 10.1210/je.2018-01225.
15. Van der Plas W.Y., Noltes M.E., Schaeffers A.W. et al Diagnostic approach and treatment of primary hyperparathyroidism. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:1870.

ОБ АВТОРАХ

*** Игорь Валерьевич Макаров**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и хирургических болезней, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России; адрес: Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; ORCID: 0000-0002-1068-3330; eLibrary SPIN: 8082-9510; e-mail: i.v.makarov@samsmu.ru

Наталья Александровна Прокофьева, ассистент кафедры общей хирургии и хирургических болезней, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия; ORCID: 0000-0001-7620-6724; eLibrary SPIN: 6276-6873; e-mail: n.a.prokofeva@samsmu.ru

Евгений Сергеевич Лопухов, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии и хирургических болезней, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия; ORCID: 0009-0001-5894-3197; eLibrary SPIN: 6862-7628; e-mail: e.s.lopuhov@samsmu.ru

Богдан Владимирович Кривошеев, аспирант кафедры общей хирургии и хирургических болезней, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия; ORCID: 0009-0002-0548-9717; e-mail: b.v.krivosheev@samsmu.ru

AUTHORS' INFO

*** Igor V. Makarov**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of General Surgery and Surgical Diseases, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 89 Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; ORCID: 0000-0002-1068-3330; eLibrary SPIN: 8082-9510; e-mail: i.v.makarov@samsmu.ru

Natalia A. Prokofieva, Assistant of the Department of General Surgery and Surgical Diseases. Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0000-0001-7620-6724; eLibrary SPIN: 6276-6873; e-mail: n.a.prokofeva@samsmu.ru

Evgeny S. Lopuhov, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of General Surgery and Surgical Diseases, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0009-0001-5894-3197; eLibrary SPIN: 6862-7628; e-mail: e.s.lopuhov@samsmu.ru

Bogdan V. Krivosheev, Postgraduate Student Resident of the Department of General Surgery and Surgical Diseases Department of General Surgery and Surgical Diseases, Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0009-0002-0548-9717; e-mail: b.v.krivosheev@samsmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Особенности вегетативного статуса у подростков при длительном течении аллергического фенотипа бронхиальной астмы

В.Н. Буряк¹, Т.И. Антонова², Т.А. Кимбилетова¹,
М.В. Дудко², М.Ш. Малярова¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Центр восстановительного лечения детей с аллергическими заболеваниями, Детская городская поликлиника № 35 Московского района, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Одно из главных мест в структуре современной аллергической патологии отводится аллергической форме бронхиальной астмы (БА). Предпосылки для оптимизации патогенетической терапии у подростков с длительным течением аллергической бронхиальной астмы создает исследование роли вегетативной нервной системы в развитии и поддержании астматического процесса.

Цель — изучить особенности исходного вегетативного тонуса у подростков, имеющих длительное течение аллергической формы бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Обследовано 150 подростков в возрасте от 15 до 18 лет, из которых 120 страдали бронхиальной астмой, а 30 были практически здоровы и составили группу контроля. Больные подростки были разделены на две группы: первую (основную) и вторую (группу сравнения). В первую вошло 90 подростков с длительным анамнезом бронхиальной астмы от 5 до 16 лет. Вторую группу составили 30 подростков с недлительным течением астматического процесса от 1 до 3 лет.

Результаты. У подростков с длительным течением аллергической формы бронхиальной астмы имеется избыточная активация и симпатического, и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатической импульсации. Напряжение парасимпатического звена вегетативной нервной системы у подростков с длительным течением бронхиальной астмы нарастает по мере увеличения длительности процесса при параллельном угнетении первоначально повышенного симпатического тонуса.

Выводы. Исходный вегетативный тонус у подростков с длительным течением аллергического фенотипа бронхиальной астмы — это сочетание избыточной активации симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатической импульсации.

Ключевые слова: подростки, бронхиальная астма, длительное течение, вегетативный статус

Как цитировать

Буряк В.Н., Антонова Т.И., Кимбилетова Т.А., Дудко М.В., Малярова М.Ш. Особенности вегетативного статуса у подростков при длительном течении аллергического фенотипа бронхиальной астмы. *Педиатр.* 2025;16(2):48–55. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.75.73.005>

Features of the vegetative status in adolescents with a long history of allergic form of bronchial asthma

Vladimir N. Buryak¹, Tatyana I. Antonova², Tyulpan A. Kimbiletova¹,
Maria V. Dudko², Mochiniso Sh. Malyarova¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Children's City Polyclinic No. 35 of the Moscow District, Center for Rehabilitation Treatment of Children with Allergic Diseases, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. One of the main places in the structure of modern allergic pathology is assigned to the allergic form of bronchial asthma. The prerequisites for optimizing pathogenetic therapy in adolescents with a long history of allergic bronchial asthma are created by the study of the role of the autonomic nervous system in the development and maintenance of the asthmatic process.

The aim of the study. To study the features of the initial vegetative tone in adolescents with a long history of allergic form of bronchial asthma.

Materials and methods. 150 adolescents aged 15 to 18 years were examined, of whom 120 suffered from an allergic form of bronchial asthma and 30 were practically healthy and formed a control group. The sick adolescents were divided into two groups: the first (main) and the second (comparison group). The first group included 90 teenagers with a long history of bronchial asthma from 5 to 16 years old. The second group consisted of 30 adolescents with little experience of the asthmatic process from 1 to 3 years old. Temporal and spectral parameters of heart rate variability were studied in all adolescents.

Results. Adolescents with a long history of allergic asthma have excessive activation of both sympathetic and parasympathetic links of the autonomic nervous system with a predominance of parasympathetic impulses. The tension of the parasympathetic link of the autonomic nervous system in adolescents with a long history of bronchial asthma increases as the duration of the process increases with parallel suppression of the initially increased sympathetic tone.

Conclusions. The initial vegetative tone in adolescents with a prolonged course of the allergic phenotype of bronchial asthma is a combination of excessive activation of the sympathetic and parasympathetic links of the autonomic nervous system with a predominance of parasympathetic impulses.

Keywords: adolescents, bronchial asthma, long-term course, vegetative status

To cite this article

Buryak VN, Antonova TI, Kimbiletova TA, Dudko MV, Malyarova MSh. Features of the vegetative status in adolescents with a long history of allergic form of bronchial asthma. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):48–55. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.75.73.005>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одно из главных мест в структуре современной аллергологической патологии занимает протекающая в аллергической форме бронхиальная астма (БА) [1]. В подавляющем большинстве случаев последняя дебютирует в детском возрасте. Зачастую к подростковому периоду астматический процесс уже имеет достаточно длительный период течения [6].

Реализация постоянно обновляющегося консенсуса по ведению больных с бронхиальной астмой GINA (Global Initiative for Asthma) позволила добиться существенного снижения частоты тяжелых форм данного заболевания [11]. Однако далеко не всегда при этом удается устранить присущие ему бронхообструктивные нарушения и добиться хорошего контроля астматического процесса, что часто наблюдается у подростков при его длительном течении [3]. Применяемые в настоящее время для устранения бронхообструкции медикаментозные воздействия направлены на стабилизацию мембран иммунокомпетентных клеток, восстановление 2-адренорецепторов, оказание прямого расслабляющего воздействия на гладкую мускулатуру бронхов, а также на усиление расслабляющих симпатических и ослабление спазмирующих парасимпатических влияний на бронхиальные гладкомышечные структуры. Необходимо отметить, что назначение препаратов, призванных реализовать указанные влияния, как правило, происходит без учета функционального состояния вегетативной нервной системы и, в частности, исходного вегетативного тонуса у конкретных пациентов, что, в свою очередь, приводит к недостаточной эффективности такого назначения. В настоящее время достаточно полно раскрыты иммунологические механизмы формирования аллергической бронхиальной астмы. В меньшей степени изучена роль именно автономной вегетативной регуляции функционирования дыхательных путей при обсуждаемом заболевании.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования было изучение исходного вегетативного тонуса у подростков, имеющих длительное течение бронхиальной астмы с аллергическим фенотипом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 150 подростков в возрасте от 15 до 18 лет, из которых 120 имели аллергический фенотип БА, 30 были практически здоровы и составили группу контроля.

Больные подростки были разделены на две группы: первую (основную) и вторую (группу сравнения). В первую вошло 90 подростков с длительным анамнезом бронхиальной астмы. Средний возраст их составил $15,87 \pm 0,77$ года. С момента впервые официально задокументированного у них диагноза прошло от 5 до 16 лет, что в среднем равнялось $9,32 \pm 2,92$ годам. Во вторую группу вошли 30 подростков со средним возрастом $15,37 \pm 0,62$ года с недлительным анамнезом астматического процесса. Длительность последнего у этих подростков с момента официального уста-

новления диагноза варьировала от 1 до 3 лет и в среднем равнялась $2,52 \pm 0,62$ годам.

Диагноз «бронхиальная астма» подросткам ставился на основании общепринятых критериев [2]. Аллергический фенотип устанавливали после лабораторно подтвержденного твердофазным методом иммуноферментного анализа повышения в сыворотке крови общего и специфических иммуноглобулинов класса Е к различным панелям ингаляционных аллергенов.

Для изучения исходного вегетативного тонуса всем подросткам с помощью аппаратного комплекса «Валента» МН-02-8 (Россия) проводилось холтеровское мониторирование электрокардиограммы в соответствии с общепринятой методикой [4, 8, 9]. Оценка исходного вегетативного тонуса проводилась путем расчета временных и спектральных показателей variability ритма сердца [4, 8, 10]. Термин «исходный вегетативный статус» — это официально установленный международный критерий, наиболее точно характеризующий направление и соотношение активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы. Устанавливается на основании расчета при проведении холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) временных и спектральных показателей variability ритма сердца с последующей их оценкой согласно рекомендациям Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии.

Оценивались следующие временные индексы: SDANN-i — стандартное отклонение средней длительности всех интервалов R-R на протяжении пятиминутных интервалов, rMSSD — квадратный корень из среднего квадратов разниц последовательных интервалов R-R, pNN50 — процент последовательных интервалов R-R, разница между которыми превышает 50 мс. Превышение величин временных параметров variability ритма сердца расценивалось как усиление парасимпатических влияний, снижение — как активация симпатических [4, 5, 7, 8].

Из частотных показателей variability ритма сердца оценивались: VLF — мощность спектра зоны очень низких частот (0,003–0,04 Гц), характеризующая степень связи автономных (сегментарных) уровней регуляции с надсегментарными, LF — мощность спектра зоны низких частот (0,05–0,15 Гц), отражающая преимущественно активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, HF — мощность спектра зоны высоких частот (0,15–0,40 Гц), характеризующая влияние парасимпатического отдела, симпато-парасимпатический индекс LF/HF — соотношение низко- и высокочастотных компонентов, отражающее баланс симпатической и парасимпатической активности [4, 5, 7, 8].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 16.0. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде $M \pm m$. Статистическую значимость отличий оценивали

с помощью непараметрического U-теста Манна–Уитни. Критический уровень значимости во время проверки статистических гипотез принимали меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования установлено, что при длительном течении астматического процесса у подростков в момент первичного установления диагноза чаще (в $58,9 \pm 0,06\%$ случаев) констатировалось легкое персистирующее течение заболевания. В $11,1 \pm 0,06\%$ случаев устанавливалось интермиттирующее и в $30,0 \pm 0,06\%$ наблюдений — среднетяжелое персистирующее его течение. Дебют бронхиальной астмы, которая к подростковому возрасту имела длительное течение, чаще всего приходился на дошкольный и ранний школьный возраст ($33,3 \pm 0,42\%$ и $36,7 \pm 0,42\%$ случаев соответственно).

Все включенные в исследование подростки с бронхиальной астмой как длительного, так и недлительного течения на протяжении последних трех месяцев перед госпитализацией в клинику, во время которой проводилось обследование, получали назначенную во время предыдущей госпитализации базисную терапию, соответствующую второй ступени терапии, в частности флутиказона пропионат в дозе 250 мкг/сут, что позволило констатировать у них легкую степень тяжести астматического процесса. На момент обследования все больные находились в стадии клинической ремиссии. Однако на основании данных опроса по контролю над астмой, проведенного перед началом обследования, у всех пациентов общая сумма баллов находилась в пределах от 20 до 24, что позволило у всех диагностировать частичный контроль заболевания.

В результате исследования уровня сенсибилизации при проведении иммуноферментного анализа у всех обследованных больных в сыворотке крови выявлялись повышенные титры специфических иммуноглобулинов класса Е к различным ингаляционным аллергенам (пыльцевым, эпидермальным, бытовым, плесневым). Моновалентная сенсибилизация в основной группе регистрировалась в $15,6 \pm 2,42\%$ случаев (в $14,4 \pm 2,45\%$ наблюдений у мальчиков и у одной девочки), в группе сравнения — в $33,3 \pm 1,82\%$ наблюдений (у лиц мужского пола — в $20,0 \pm 1,96\%$ наблюдений, у лиц женского пола — в $13,3 \pm 0,45\%$ случаев). Повышенная чувствительность к двум аллергенам в первой группе фиксировалась у $15,6 \pm 2,42\%$ обследованных (у мальчиков — в $12,2 \pm 2,45\%$ наблюдений, у девочек — в $3,3 \pm 2,19\%$ случаев), во второй группе — у $13,3 \pm 1,82\%$ пациентов (в $10,0 \pm 1,96\%$ наблюдений у мальчиков и в $3,3 \pm 0,45\%$ случаев у девочек). У $5,6 \pm 2,42\%$ больных с длительным течением астмы (во всех случаях у лиц мужского пола) и у $13,3 \pm 1,82\%$ обследованных с недлительным течением заболевания (также во всех случаях у мальчиков) выявлялась сенсибилизация к трем аллергенам. Повышенная чувствительность к четырем аллергенам имела место в основной группе у $7,8 \pm 2,42\%$ лиц (в $6,7 \pm 2,45\%$ случаев

у мальчиков и у одной девочки), в группе сравнения — у одного мальчика. Исключительно в группе больных с длительным течением бронхиальной астмы и исключительно среди лиц мужского пола установлена сенсибилизация к пяти (у двух пациентов) и к шести (у одного пациента) аллергенам.

При изучении исходного вегетативного тонуса у обследованных основной группы было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) по сравнению как с группой контроля, так и с группой сравнения превышение временных параметров variability сердечного ритма (табл. 1).

Обнаруженные закономерности свидетельствуют о ваготонической направленности регуляции деятельности дыхательной системы при большом стаже бронхиальной астмы. При малом стаже астматического процесса зафиксированы противоположные закономерности, свидетельствующие о наличии при небольшой длительности астмы симпатикотонии.

Эти результаты представлены в таблице 1. Соответствующими значениями указаны статистически значимые повышения временных показателей в основной группе, свидетельствующие о ваготонии, и статистически значимые их снижения в группе сравнения, доказывающие напряжение симпатического отдела.

Изучение спектральных показателей variability ритма сердца показало и в основной группе, и в группе сравнения значимое ($p < 0,05$) относительно контрольной группы их превышение при значимом ($p < 0,05$) снижении в первой симпато-парасимпатического индекса, а также разнонаправленные, но также значимые ($p < 0,05$) отличия по всем изученным параметрам в группе подростков с большим стажем бронхиальной астмы по сравнению с группой подростков с малым стажем данного заболевания (табл. 2).

Полученные данные подтверждают наличие у подростков с большим стажем бронхиальной астмы повышенной активации парасимпатического, а у их сверстников с малым стажем астматического процесса — симпатического звеньев вегетативной нервной системы, и в то же время свидетельствуют о повышении наряду с парасимпатическим одновременно и симпатического тонуса с преобладанием ваготонической иннервации у обследованных с большой длительностью астмы. Выявленное же статистически значимое ($p < 0,05$) превышение показателя VLF у пациентов основной группы по сравнению не только с его контрольными значениями, но и по сравнению со значениями в группе сравнения позволяет говорить о напряжении симпатического контура регуляции при большом стаже бронхиальной астмы надсегментарного генеза.

Рассматривая варианты исходного вегетативного тонуса в группах обследованных больных, следует отметить, что в основной группе его разновидность с избыточной активацией и симпатического, и парасимпатического звеньев с преобладанием парасимпатической импульсации была присуща $83,3 \pm 0,89\%$ пациентам. В $12,2 \pm 0,00\%$ наблюдений

Таблица 1. Временные показатели variability ритма сердца у подростков с бронхиальной астмой ($M \pm m$)**Table 1.** Temporal indices of heart rate variability in adolescents with bronchial asthma ($M \pm m$)

Группа подростков / A group of adolescents	Временной показатель variability ритма сердца / Time indicator of heart rate variability		
	SDANN-i (mc/ms)	rMSSD (mc/ms)	pNN50 (%)
Подростки с длительным течением бронхиальной астмы (n=90) / Adolescents with a long history of bronchial asthma (n=90)	159,2 $\pm$ 26,29* **	69,6 $\pm$ 12,41**	36,4 $\pm$ 7,60* **
Мальчики с длительным течением бронхиальной астмы (n=80) / Boys with a long history of bronchial asthma (n=80)	157,9 $\pm$ 26,53**	69,2 $\pm$ 12,40**	36,1 $\pm$ 7,73* **
Девочки с длительным течением бронхиальной астмы (n=10) / Girls with a long history of bronchial asthma (n=10)	169,5 $\pm$ 22,92* **	72,7 $\pm$ 12,64**	39,5 $\pm$ 5,81* **
Подростки с недлительным течением бронхиальной астмы (n=30) / Adolescents with short experience of bronchial asthma (n=30)	109,7 $\pm$ 12,34*	41,3 $\pm$ 11,86*	18,5 $\pm$ 6,85*
Мальчики с недлительным течением бронхиальной астмы (n=22) / Boys with little experience of bronchial asthma (n=22)	111,5 $\pm$ 10,97*	43,1 $\pm$ 12,39*	18,9 $\pm$ 7,73*
Девочки с недлительным течением бронхиальной астмы (n=8) / Girls with little experience of bronchial asthma (n=8)	104,5 $\pm$ 15,14*	36,4 $\pm$ 9,14*	17,5 $\pm$ 3,66*
Здоровые подростки группы контроля (n=30) / Healthy adolescents of the control group (n=30)	145,6 $\pm$ 15,36	67,2 $\pm$ 4,80	32,8 $\pm$ 5,23
Здоровые мальчики группы контроля (n=16) / Healthy boys of the control group (n=16)	151,1 $\pm$ 13,03	68,3 $\pm$ 5,23	31,7 $\pm$ 5,10
Здоровые девочки группы контроля (n=14) / Healthy girls of the control group (n=14)	139,4 $\pm$ 15,91	66,0 $\pm$ 4,11	34,0 $\pm$ 5,28

* $p < 0,05$ — значимо по сравнению с группой контроля / significantly compared to the control group.

** $p < 0,05$ — значимо по сравнению с подростками с малым стажем бронхиальной астмы / significantly compared with adolescents with little experience of bronchial asthma.

Примечание: SDANN-i — стандартное отклонение средней длительности всех интервалов R-R на протяжении пятиминутных интервалов; rMSSD — квадратный корень из среднего квадратов разниц последовательных интервалов R-R; pNN50 — процент последовательных интервалов R-R, разница между которыми превышает 50 мс.

Note: SDANN-i — the standard deviation of the average duration of all R-R intervals over five-minute intervals; rMSSD — the square root of the mean of the squares of the differences between consecutive R-R intervals; pNN50 — the percentage of consecutive R-R intervals, the difference between which exceeds 50 ms.

у обследованных основной группы регистрировалась избыточная ваготония при нормальном симпатическом тоне.

Вышеизложенное позволяет говорить о нарастающем по мере увеличения длительности течения у подростков аллергической бронхиальной астмы напряжении парасимпатического звена вегетативной нервной системы при параллельном угнетении первоначально повышающегося симпатического тону.

Оценивая полученные результаты исследования исходного вегетативного тону у подростков с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы, по всей видимости, уместно предположить, что присущее аллергическому фенотипу бронхиальной астмы аллергическое воспаление, как и любой другой воспалительный процесс в организме, приводит в дебюте заболевания к активации симпатической части вегетативной нервной системы, в последующем же, стремясь уравновесить вегетативный баланс, активизируется ее парасимпатическое звено. Напряжение последнего со временем начинает преобладать и, в случае большой длительности астматического процесса, к подростковому возрасту вегетативный статус начинает харак-

теризоваться повышенной активностью и симпатической, и парасимпатической его направленности с преобладанием ваготонии.

Исследование у подростков с длительным течением аллергического фенотипа бронхиальной астмы исходного вегетативного тону позволило констатировать ряд особенностей вовлечения в патологический процесс вегетативной нервной системы. На начальных этапах болезни прослеживается повышение активности ее симпатического звена. При длительном течении астматического процесса в подростковом возрасте отмечается нарастающее с увеличением его длительности напряжение парасимпатического отдела. С течением времени при одновременно повышенном тоне и симпатического, и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы у подростков с большим стажем бронхиальной астмы устанавливается преобладание ваготонии.

Вышеизложенное диктует необходимость более углубленного изучения функциональной активности надсегментарных вегетативных структур, прямо или косвенно определяющих функционирование дыхательной системы у подростков, страдающих бронхиальной астмой большого стажа.

Таблица 2. Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у подростков с бронхиальной астмой ($M \pm m$)**Table 2.** Spectral parameters of heart rate variability in adolescents with bronchial asthma ($M \pm m$)

Группа подростков / A group of adolescents	Спектральный показатель вариабельности ритма сердца / Spectral index of heart rate variability			
	VLF (mc/ms)	LF (mc/ms)	HF (mc/ms)	LF/HF
Подростки с длительным течением бронхиальной астмы (n=90) / Adolescents with a long history of bronchial asthma (n=90)	7884,9 $\pm$ 4038,4* **	1980,0 $\pm$ 429,04* **	4127,5 $\pm$ 2566,0* **	0,6 $\pm$ 0,25* **
Мальчики с большим стажем бронхиальной астмы (n=80) / Boys with a long history of bronchial asthma (n=80)	7782,9 $\pm$ 4014,20 *	1993,0 $\pm$ 439,47* **	3926,6 $\pm$ 2301,10* **	0,6 $\pm$ 0,24* **
Девочки с длительным течением бронхиальной астмы (n=10) / Girls with a long history of bronchial asthma (n=10)	8701,2 $\pm$ 4359,39*	1875,9 $\pm$ 333,87* **	5734,8 $\pm$ 3922,07* **	0,5 $\pm$ 0,26* **
Подростки с недлительным течением бронхиальной астмы (n=30) / Adolescents with short experience of bronchial asthma (n=30)	5871,8 $\pm$ 2554,20*	2488,5 $\pm$ 608,94*	2176,3 $\pm$ 391,87*	1,1 $\pm$ 0,27*
Мальчики с недлительным течением бронхиальной астмы (n=22) / Boys with little experience of bronchial asthma (n=22)	5826,6 $\pm$ 2590,00*	2486,7 $\pm$ 668,35*	2204,2 $\pm$ 434,10*	1,1 $\pm$ 0,29*
Девочки с недлительным течением бронхиальной астмы (n=8) / Girls with little experience of bronchial asthma (n=8)	5996,4 $\pm$ 2622,84*	2493,5 $\pm$ 442,83*	2099,5 $\pm$ 248,32*	1,2 $\pm$ 0,18*
Здоровые подростки группы контроля (n=30) / Healthy adolescents of the control group (n=30)	2010,4 $\pm$ 342,14	1591,7 $\pm$ 45,95	1793,3 $\pm$ 44,38	0,9 $\pm$ 0,03
Здоровые мальчики группы контроля (n=16) / Healthy boys of the control group (n=16)	1963,4 $\pm$ 306,22	1592,1 $\pm$ 47,50	1798,3 $\pm$ 41,61	0,9 $\pm$ 0,03
Здоровые девочки группы контроля (n=14) / Healthy girls of the control group (n=14)	2064,2 $\pm$ 383,53	1591,2 $\pm$ 45,90	1787,5 $\pm$ 48,25	0,9 $\pm$ 0,03

* $p < 0,05$ — значимо по сравнению с группой контроля / significantly compared to the control group.

** $p < 0,05$ — значимо по сравнению с подростками с малым стажем бронхиальной астмы / significantly compared with adolescents with little experience of bronchial asthma.

Примечание: VLF — мощность спектра зоны очень низких частот (0,003–0,04 Гц), характеризующая степень связи автономных (сегментарных) уровней регуляции с надсегментарными; LF — мощность спектра зоны низких частот (0,05–0,15 Гц), отражающая преимущественно активность симпатического отдела вегетативной нервной системы; HF — мощность спектра зоны высоких частот (0,15–0,40 Гц), характеризующая влияние парасимпатического отдела, симпато-парасимпатический индекс LF/HF — соотношение низко- и высокочастотных компонентов, отражающее баланс симпатической и парасимпатической активности.

Note: VLF — the power of the spectrum of the very low frequency band (0.003–0.04 Hz), which characterizes the degree of coupling of autonomous (segmental) regulation levels with suprasegmental ones; LF — the power of the spectrum of the low frequency zone (0.05–0.15 Hz), reflecting mainly the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system; HF — the power of the spectrum of the high frequency zone (0.15–0.40 Hz), characterizing the influence of the parasympathetic department; the sympatho-parasympathetic index LF/HF — the ratio of low and high frequency components reflecting the balance of sympathetic and parasympathetic activity.

ВЫВОДЫ

1. У подростков, имеющих длительное течение аллергического фенотипа бронхиальной астмы, функциональное состояние вегетативной нервной системы характеризуется нарушением исходного вегетативного тонуса и проявляется значимым ($p < 0,05$) повышением по сравнению с контрольными значениями временных и спектральных показателей вариабельности ритма сердца.

2. Наиболее частым вариантом исходного вегетативного тонуса у подростков с длительным течением аллергического фенотипа бронхиальной астмы было сочетание избыточной активации симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатической импульсации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и

подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненасьева Н.М., Фассахов Р.С. Пути улучшения диагностики и лечения больных бронхиальной астмой врачами первичного звена. Пульмонология. 2019;29(4):457–467.
2. Алиева М.Б., Ханкелдиева Х.К. Психосоматическое состояние подростков у больных бронхиальной астмой. Экономика и социум. 2021;3-1(82):412–415. EDN: RZMCHE.
3. Борисова А.И., Кабиров А.Ф., Уразаева Э.Р., Абдрахманова Е.Р., Галимов Д.О. Нейрогенное воспаление и особенности вегетативной нервной системы у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести и фенотипа заболевания. Пульс. 2022;24(8):63–68.
4. Бронхиальная астма: Клинические рекомендации. М-во здравоохранения Российской Федерации; разработ.: Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество», Всероссийская общественная организация «Ассоциация аллергологов и клинических иммунологов», Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России». М.; 2024: 193.
5. Буряк В.Н., Антонова Т.И., Дудко М.В. и др. Исходный вегетативный тонус при легком течении атопической бронхиальной астмы у детей. Педиатр. 2021;12(2):13–18. DOI: 10.17816/PED12213-18. EDN: VCJGJI.
6. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. Пульмонология. 2022;32(5):651–660.
7. Ненартович И.А., Жерносок В.Ф. Ремоделирование бронхов при бронхиальной астме и возможности его коррекции. Рецепт. 2010;3:77–89.
8. Никонорова А.С., Володина Ю.О., Кожевникова Т.Н. Особенности клинического течения синдрома ВСД у детей и подростков. XIV Всероссийская интерактивная научно-практическая конференция по педиатрии с международным участием: сборник научных статей. Тула, 14 мая 2024 года. Тула; 2024: 87–96. EDN: OOXTB.
9. Озрокова Г.А., Шутова Е.Д. Вегетативный статус больных с бронхиальной астмой в стадии обострения. Студенческие научные исследования: сборник статей XV Международной научно-практической конференции. Пенза, 20 декабря 2022 года. Пенза; 2022: 227–230. EDN: VOOKSX.
10. Семерник О.Е., Лебеденко А.А. Особенности вегетативного реагирования у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения заболевания. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):222–226. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1316. EDN: TVSSQH.
11. Global strategy for asthma management and prevention (Update 2022). Text: electronic. Global Initiative for Asthma: website. Доступно по: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (дата обращения: 20.02.2024).

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S. A strategy for improvement in diagnosis and treatment of bronchial asthma in primary care. Pulmonologiya. 2019;29(4):457–467. (In Russian).
2. Alieva M.B., Hankeldieva H.K. Psychosomatic state of adolescents with bronchial asthma. Ekonomika i socium. 2021;3-1(82):412–415. (In Russian). EDN: RZMCHE.
3. Borisova A.I., Kabirova E.F., Urazaeva E.R., Abdrahmanova E.R., Galimov D.O. Neurogenic inflammation and features of the autonomic nervous system in patients with bronchial asthma, depending on the severity and phenotype of the disease. Puls. 2022;24(8):63–68. (In Russian).
4. Bronhial'naja astma: Klinicheskie rekomendacii. M-vo zdoravooxranenija Rossijskoj Federacii; razrab.: Mezhtseional'naja obshhestvennaja organizacija "Rossijskoe Respiratornoe Obshhestvo", Vserossijskaja obshhestvennaja organizacija "Associacija Allergologov i Klinicheskikh Immunologov", Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija "Sojuz pediatrov Rossii". M.; 2024: 193. (In Russian)
5. Burjak V.N., Antonova T.I., Dudko M.V. et al. Initial vegetative tone in mild atopic bronchial asthma in children. 2021;12(2):13–18. (In Russian). DOI: 10.17816/PED12213-18. EDN: VCJGJI.
6. Bystrickaja E.V., Bilichenko T.N. Overview of the general incidence of bronchial asthma in the Russian Federation. Pulmonologija. 2022;32(5):651–660. (In Russian).
7. Nenartovich I.A., Zhernosek V.F. Bronchial remodeling in bronchial asthma and the possibility of its correction. Recept. 2010;3:77–89. (In Russian).
8. Nikonorova A.S. Features of the clinical course of VSD syndrome in children and adolescents. XIV Vserossijskaja interaktivnaja nauchno-prakticheskaja konferencija po pediatrii s mezhdunarodnym uchastiem: Sbornik nauchnyh statej. Tula, 14 maja 2024 goda. Tula; 2024:87–96. (In Russian). EDN: OOXTB.
9. Ozroкова G.A. Vegetative status of patients with bronchial asthma in the acute stage. Studencheskie nauchnyye issledovaniya: sbornik statej XV Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Penza, 20 dekabrya 2022 goda. Penza; 2022: 227–230. (In Russian). EDN: VOOKSX.

10. Semernik O.E., Lebedenko A.A. Features of vegetative response in children with bronchial asthma during the period of exacerbation of the disease. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2015;70(2):222–226. (In Russian). DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1316. EDN: TVSSQH
11. Global strategy for asthma management and prevention (Update 2022). Text: electronic. Global Initiative for Asthma: website. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (accessed: 20.02.2024).

ОБ АВТОРАХ

* **Владимир Николаевич Буряк**, д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0001-8222-9738; eLibrary SPIN: 6323-5339; e-mail: vladimir.buryak@inbox.ru

Татьяна Ивановна Антонова, канд. мед. наук, заведующая Центром восстановительного лечения детей с аллергологическими заболеваниями, «Детская городская поликлиника № 35» Московского района, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-8913-2576; eLibrary SPIN: 4399-8276; e-mail: antian@bk.ru

Тюльпан Аманкельевна Кимбилетова, аспирант кафедры педиатрии и детской кардиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0005-9785-8269; eLibrary SPIN: 4047-4388; e-mail: 4idotakino@mail.ru

Мария Вячеславовна Дудко, врач — аллерголог-иммунолог Центра восстановительного лечения детей с аллергологическими заболеваниями, «Детская городская поликлиника № 35» Московского района, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-6283-2805; eLibrary SPIN: 2809-6906; e-mail: maria.dudko17@gmail.com

Мохинисо Шавкатовна Малярова, канд. мед. наук, ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5140-0464; eLibrary SPIN: 9596-1852; e-mail: mavlyanova@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Vladimir N. Buryak**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0001-8222-9738; eLibrary SPIN: 6323-5339; e-mail: vladimir.buryak@inbox.ru

Tatyana I. Antonova, MD, PhD, Center for rehabilitation treatment of children with allergic diseases, "Children's City Clinic No. 35" of the Moscow district, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-8913-2576; eLibrary SPIN: 4399-8276; e-mail: antian@bk.ru

Tulipan A. Kimbiletova, Postgraduate student of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0005-9785-8269; eLibrary SPIN: 4047-4388; e-mail: 4idotakino@mail.ru

Maria V. Dudko, allergologist-immunologist at the Center for the Rehabilitation Treatment of Children with Allergic Diseases, "Children's City Clinic No. 35" of the Moscow district, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-6283-2805; eLibrary SPIN: 2809-6906; e-mail: maria.dudko17@gmail.com

Mokhiniso Sh. Malyarova, MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5140-0464; eLibrary SPIN: 9596-1852; e-mail: mavlyanova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Локальный и системный иммунный статус женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом

О.Е. Савельева, Т.А. Криволесова, Л.П. Сигарева,
А.Д. Шляхова, О.П. Гурина, В.А. Резник

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Современные протоколы проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не учитывают ни системного, ни локального иммуновоспалительного статуса пациентки, что отражается на эффективности данного вида лечения.

Цель — оценить состояние локального и системного иммунного статуса (ИС) у пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, перед комплексной подготовкой к протоколу ЭКО.

Материалы и методы. Представлены результаты исследования с участием 27 пациенток с бесплодием, проходивших обследование в стационаре Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с целью подготовки к повторной попытке ЭКО. Оценка локального ИС проводилась стандартным методом иммуногистохимического окрашивания образцов аспирационной биопсии эндометрия. Оценка системного ИС проводилась методом проточной цитометрии с использованием образцов венозной крови, взятой перед подготовкой к протоколу ЭКО.

Результаты. Гистологическое исследование образцов эндометрия пациенток с бесплодием в обеих группах показало наличие хронического эндометрита (ХЭ) как с аутоиммунным компонентом, так и без него. Оценка системного и локального ИС у пациенток с бесплодием, ассоциированными с ХЭ, показала вовлечение в иммуновоспалительный процесс клеток с цитотоксическими свойствами. Наличие ультразвуковых признаков хронического воспаления было ассоциировано с изменениями со стороны Т-лимфоцитов (цитотоксических, активированных и $\gamma\delta$ Т-клеток), отсутствие ультразвуковых признаков ХЭ — с изменениями со стороны NK-клеток (истинных NK-, Т-NK- и CD8+ NK-клеток), характерными для хронических воспалительных процессов эндометрия с аутоиммунным компонентом.

Заключение. Всем пациенткам в процессе прегравидарной подготовки к процедуре ЭКО следует выполнять исследование локального и системного иммунного статуса и, при необходимости, проводить персонализированную противовоспалительную и/или иммунокорректирующую терапию, что позволит снизить частоту осложнений и повысить успешность лечения бесплодия.

Ключевые слова: иммунный статус, бесплодие, хронический эндометрит, экстракорпоральное оплодотворение

Как цитировать

Савельева О.Е., Криволесова Т.А., Сигарева Л.П., Шляхова А.Д., Гурина О.П., Резник В.А. Локальный и системный иммунный статус женщин с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом. *Педиатр.* 2025;16(2):56–65. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.55.55.006>

Local and systemic immune status of women with infertility associated with chronic endometritis

Olga E. Savelieva, Tatiana A. Krivolesova, Lidia P. Sigareva,
Anna D. Shlyakhova, Olga P. Gurina, Vitaly A. Reznik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Current *in vitro* fertilization (IVF) protocols do not take into account either the systemic or local immuno-inflammatory status of the patient, which undoubtedly affects the effectiveness of therapy.

The aim — to assess the state of local and systemic immune status in patients with infertility associated with chronic endometritis (CE) before comprehensive preparation for *in vitro* fertilization protocol.

Materials and methods. The results of a study involving 27 patients with infertility are presented. The patients were examined in the Perinatal Center of St. Petersburg State Medical University in order to prepare for a second IVF attempt. The assessment of the local immune status was carried out by the standard method of immunohistochemical staining of endometrial aspiration biopsy samples. The assessment of the systemic immune status was carried out by flow cytometry using venous blood samples taken before preparation for the IVF protocol.

Results. Histological examination of endometrial samples of patients with infertility in both groups showed the presence of chronic endometritis (CE) both with and without an autoimmune component. Assessment of the systemic and local immune status in patients with infertility associated with CE showed the involvement of cells with cytotoxic properties in the immuno-inflammatory process. The presence of ultrasound signs of chronic inflammation was associated with changes on the part of T lymphocytes (cytotoxic, activated and $\gamma\delta$ T cells), the absence of ultrasound CE signs was associated with changes on the part of NK cells (true NK, T-NK and CD8+ NK cells), typical for chronic inflammatory of the endometrium with an autoimmune component.

Conclusion. All patients in the pregravidary preparation for IVF procedure should perform a study of local and systemic immune status and, if necessary, carry out personalized anti-inflammatory and/or immunocorrective therapy, which will reduce the incidence of complications and increase the success of infertility treatment.

Key words: immune status, infertility, chronic endometritis, *in vitro* fertilization

To cite this article

Savelieva OE, Krivolesova TA, Sigareva LP, Shlyakhova AD, Gurina OP, Reznik VA. Local and systemic immune status of women with infertility associated with chronic endometritis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):56–65. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.55.55.006>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из ведущих причин негативных демографических процессов в Российской Федерации является увеличение частоты нарушений репродуктивного здоровья женщин. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин имеют тенденцию к генерализации и хронизации, с вовлечением в патологический процесс иммунной и эндокринной систем. Иммунные и воспалительные заболевания эндометрия обуславливают снижение овариального резерва и вероятности (вплоть до невозможности) имплантации эмбриона [2, 7, 8].

Среди иммуновоспалительных процессов эндометрия, снижающих репродуктивный потенциал, значительная доля отводится хроническому эндометриту (ХЭ). В последние годы все большее число пациенток с бесплодием имеют диагноз ХЭ. Распространенность ХЭ у женщин с повторными неудачами имплантации в анамнезе составляет около 40% [12, 19].

Клиническая картина ХЭ определяется длительностью, глубиной и выраженностью повреждения слизистой оболочки матки и, как следствие, степенью нарушения циклической биотрансформации и рецептивности эндометрия [1, 11]. ХЭ может протекать бессимптомно или сопровождаться такими неспецифическими симптомами, как аномальные маточные кровотечения, тазовые боли, диспареуния, лейкоррея. Показано, что у женщин детородного возраста с бесплодием, ассоциированным с хроническим воспалительным процессом без выраженных клинических проявлений и нормальными значениями общелабораторных параметров, имеют место значительные изменения в функционировании иммунной системы на локальном и системном уровнях. Это говорит о наличии деструктивного иммуновоспалительного процесса [5, 10].

Хронический эндометрит нельзя предсказать на основе периферических воспалительных или аутоиммунных маркеров [15]. Окончательная диагностика хронического воспаления эндометрия базируется на стандартном патоморфологическом исследовании. ХЭ характеризуется избыточной лимфоцитарной инфильтрацией в функциональном и базальном слоях эндометрия. При этом доля NK-клеток уменьшается, тогда как доля Т-клеток увеличивается [17]. Показано, что воспаление может влиять на экспрессию рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) в эндометрии. Снижение экспрессии РЭ и РП вызывает задержку созревания эндометрия, что влияет на имплантацию эмбриона [18].

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), позволили приблизиться к преодолению бесплодия. Однако вопрос дисфункции эндометрия иммуновоспалительного генеза недостаточно проработан при проведении ЭКО. Современные протоколы проведения ЭКО не учитывают ни системного, ни локального иммуновоспалительного статуса пациентки, что, несомненно, отражается на эффективности терапии. Стандартная фармакотерапия, проводимая

пациенткам с ХЭ, недостаточно эффективна для устранения нарушения функций иммунной системы. Это обуславливает необходимость использования дополнительных способов иммунокоррекции [5].

Проведение персонализированной противовоспалительной и иммунокорригирующей терапии пациенток в процессе прегравидарной подготовки позволит снизить частоту осложнений, количество циклов ЭКО и тем самым улучшить репродуктивный прогноз и значительно сократить финансовые затраты на лечение бесплодия. Вышеуказанное диктует поиск новых методов диагностики и лечения патологии эндометрия и нарушения его рецептивности, вызванного хроническим воспалением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — оценить состояние локального и системного иммунного статуса у пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом, перед комплексной подготовкой к протоколу экстракорпорального оплодотворения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 27 пациенток в возрасте 27–43 лет (средний возраст $37,65 \pm 4,82$ года) с диагнозом «бесплодие» и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Пациентки проходили обследование в стационаре Перинатального центра СПбГПМУ с целью подготовки к повторной попытке ЭКО после неудач ВРТ. Женщинам было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) с последующей пайпель-биопсией эндометрия на 7–11-й день менструального цикла, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Всем пациенткам было также выполнено бактериоскопическое исследование отделяемого уретры, цервикального канала и влагалища, а также определение антигенов вируса папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса простого герпеса (ВПГ) для исключения влияния на результаты исследования бактериальной и вирусной инфекции.

Обследуемые пациентки были разделены на две группы. В группу 1 (основная группа) были включены женщины с диагнозом «бесплодие» и ультразвуковыми признаками хронического воспаления эндометрия ($n=16$). В группу 2 (группа сравнения) вошли женщины с диагнозом «бесплодие» без ультразвуковых признаков хронического воспаления эндометрия ($n=11$). Критерии включения пациенток в исследование: наличие женского бесплодия с ультразвуковыми признаками хронического воспаления эндометрия и без таковых. Критерии исключения: наличие бактериальных и вирусных инфекций мочеполовых путей, других инфекционных, аллергических, аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний. У всех обследованных лиц получено добровольное информированное согласие в соответствии с требованиями локального этического комитета СПбГПМУ.

Для оценки локального иммунного статуса (ИС) были использованы образцы аспирационной биопсии эндометрия, взятые перед подготовкой к протоколу ЭКО. Исследование проводили стандартным методом иммуногистохимического окрашивания залитых в парафин образцов с использованием моноклональных антител к CD138, CD20, CD16, CD56, CD8, HLA-DR, коллагену IV типа. CD138+ клетки были идентифицированы как плазматические клетки, CD20+ клетки — В-лимфоциты, CD8+ — цитотоксические Т-лимфоциты, CD16+ и CD56+ — NK-клетки, HLA-DR+ — активированные лимфоциты. Рассчитывали среднее количество клеток в одном поле зрения (кл/п.зр.).

Для оценки системного ИС были использованы образцы венозной крови, взятые утром натощак перед подготовкой к протоколу ЭКО. Оценку проводили методом точной цитометрии с использованием флуоресцентно меченных моноклональных антител к CD45, CD3, CD19, CD16, CD56, CD4, CD8, HLA-DR, CD25 и TCR PAN γ / δ . CD45+CD3–CD19+ клетки были идентифицированы как В-лимфоциты, CD45+CD19–CD3+ — Т-лимфоциты, CD45+CD3+CD4+ — Т-хелперы, CD45+CD3+CD8+ — цитотоксические Т-лимфоциты, CD45+CD3+HLA-DR+ — активированные Т-лимфоциты, CD45+CD3+CD25+ — Т-лимфоциты с экспрессией α -цепи рецептора ИЛ-2, CD45+TCR PAN γ / δ + — $\gamma\delta$ -Т-клетки, CD45+CD3–CD16/56+ — истинные NK-клетки, CD45+CD3+CD16/56+ — Т-NK-клетки, CD45+CD3–CD8+CD16/56+ — NK-клетки с экспрессией α -цепи антигена CD8. Иммунорегуляторный индекс рассчитывали как отношение количества CD4+ к CD8+ лимфоцитов.

Оценка значимости различия частот выявления признаков проводилась с помощью двустороннего критерия Фишера. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна–Уитни. Результаты представляли в виде медианы (Ме), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Связь между признаками устанавливали методом корреляционного анализа с помощью критерия Спирмена. Для проверки

связи рассматриваемых факторов с наличием ультразвуковых признаков хронического воспаления эндометрия применяли метод логистической регрессии. Статистический анализ полученных данных выполнен с применением пакета программ STATISTICA 12.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование образцов эндометрия у пациенток с бесплодием показало наличие ХЭ с аутоиммунным компонентом и без него как в группе с ультразвуковыми признаками воспаления, так и в группе с их отсутствием. Достоверных межгрупповых отличий по частоте встречаемости данных признаков обнаружено не было (табл. 1).

Для оценки параметров локального ИС в эндометрии 27 пациенток иммуногистохимическим методом были определены частоты встречаемости и количество CD138+, CD20+, CD16+, CD56+, CD8+, HLA-DR+ клеток. Изучаемые клетки обнаруживались в эндометрии у пациенток обеих групп независимо от наличия ультразвуковых признаков воспаления (табл. 2). Сравнительный анализ частот встречаемости и количества указанных клеток у пациенток с наличием и отсутствием ультразвуковых признаков хронического воспаления не выявил значимых различий для всех популяций, за исключением CD8+ клеток. В группе 1 CD8+ клетки были обнаружены в эндометрии у 100% обследованных пациенток (15 из 15), что было достоверно выше по сравнению с группой 2 ($p=0,022$). Количество данных клеток у пациенток группы 1 почти в 2 раза превышало аналогичный показатель в группе 2 ($p=0,041$) (табл. 2). CD8+ экспрессируется преимущественно на цитотоксических (эффektorных) Т-лимфоцитах, которые выполняют защитную функцию от внутриклеточных патогенов и собственных измененных/поврежденных клеток с помощью эффektorных молекул — перфоринов и гранзимов, и регуляторных молекул — цитокинов и хемокинов [6].

Таблица 1. Частота встречаемости признаков хронического эндометрита у пациенток с бесплодием

Table 1. The frequency of detection of chronic endometritis in patients with infertility

Вариант хронического эндометрита / A variant of chronic endometritis	Группа 1 / Group 1 (n=16)	Группа 2 / Group 2 (n=11)	Статистическая значимость (p) / Statistical significance (p)
Хронический эндометрит без аутоиммунного компонента, абс. (%) / Chronic endometritis without autoimmune component, abs. (%)	3/16 (19)	5/11 (46)	0,206
Обострение хронического эндометрита без аутоиммунного компонента, абс. (%) / Exacerbation of chronic endometritis without autoimmune component, abs. (%)	3/16 (19)	3/11 (27)	0,662
Хронический эндометрит с аутоиммунным компонентом, абс. (%) / Chronic endometritis with autoimmune component, abs. (%)	5/16 (31)	1/11 (9)	0,350
Обострение хронического эндометрита с аутоиммунным компонентом, абс. (%) / Exacerbation of chronic endometritis with autoimmune component, abs. (%)	5/16 (31)	2/11 (18)	0,662

Примечание: абс. — абсолютное значение.

Note: abs. — absolute value.

Таблица 2. Локальный иммунный статус эндометрия у пациенток с бесплодием**Table 2.** Local immune status of the endometrium in patients with infertility

Показатели локальных иммуновоспалительных реакций / Indicators of local immuno-inflammatory reactions	Группа 1 / Group 1 (n=16)	Группа 2 / Group 2 (n=11)	Статистическая значимость (p) / Statistical significance (p)
Частота встречаемости признака, абс. (%) / The frequency of detection, abs. (%)			
CD138+	4/16 (25)	4/11 (36)	0,679
CD20+	8/16 (50)	6/11 (55)	1,000
CD16+	4/16 (25)	3/11 (27)	1,000
CD56+	13/16 (81)	8/11 (73)	0,657
CD8+	15/15 (100)	7/11 (64)	0,022
HLA-DR+	13/16 (81)	9/11 (82)	1,000
Коллаген IV типа / Collagen IV type	0/16 (0)	3/10 (30)	0,046
Количество клеток, кл/п.зр. / Cell quantity, cells per field of view			
CD138+	0,40 (0,00–0,25)	2,17 (0,00–3,00)	0,301
CD20+	4,06 (0,00–4,00)	3,89 (0,00–6,00)	0,636
CD16+	1,73 (0,00–1,00)	3,50 (0,00–4,00)	0,723
CD56+	9,90(6,00–12,50)	9,11 (2,00–15,00)	0,723
CD8+	8,00 (4,00–11,00)	4,75 (0,75–6,75)	0,041
HLA-DR+	9,10 (2,50–17,50)	11,83 (2,50–17,50)	0,770

Примечание: количественные данные представлены в виде Me (Q1-Q3); абс. — абсолютное значение.

Note: auantitative data is presented in the Me (Q1-Q3); abs. — absolute value.

У 3 пациенток из 10 (30%) в группе 2 встречалась слабая экспрессия коллагена IV типа в эндометрии ($p=0,046$), в то время как в группе 1 она отсутствовала (табл. 2). В норме коллаген IV типа является компонентом базальных мембран. Его экспрессия повышается при восстановлении повреждения тканей, в том числе воспалительного генеза. Коллаген IV типа может становиться мишенью при развитии аутоиммунных процессов, например, при синдроме Гудпасчера, ревматоидном артрите [14]. В клинической диагностике коллаген IV типа используют как один из маркёров фиброза [23]. Такая экспрессия коллагена IV типа подтверждает наличие в эндометрии пациенток группы 2 слабой степени фиброза и слабовыраженного хронического воспалительного процесса, несмотря на отсутствие ультразвуковых признаков ХЭ.

Оценка клеточных параметров системного ИС методом проточной цитометрии показала, что у пациенток обеих групп медианы количественных характеристик всех изучаемых субпопуляций иммунных клеток не выходили за рамки референсных значений, кроме CD45+CD3+CD4+. Их медиана в группе 2 превышала верхнюю границу нормы (табл. 3). При этом сравнительный анализ позволил установить межгрупповые отличия в количественных параметрах отдельных популяций клеток.

Так, было обнаружено двукратное повышение относительного и абсолютного количества CD45+CD3+HLA-DR+ лимфоцитов в крови пациентов группы 1 по сравнению с аналогичными параметрами в группе 2 ($p=0,031$ и $p=0,033$, соответственно). Сходные изменения были характерны и

для $\gamma\delta$ T-клеток: их относительное и абсолютное количество в группе 2 превышало таковые в группе 1 в 1,5 ($p=0,041$) и 1,6 ($p=0,037$) раза соответственно. Достоверной разницы между количеством клеток остальных субпопуляций обнаружено не было (табл. 3).

HLA-DR является поздним маркёром активации, принадлежащим к молекулам гистосовместимости II класса. Его экспрессия характерна для антигенпрезентирующих клеток, таких как дендритные клетки, В-лимфоциты, моноциты, макрофаги. Также HLA-DR может экспрессироваться на мембране различных субпопуляций Т-лимфоцитов при их активации, являясь одним из участников Т-зависимых механизмов реализации апоптоза. HLA-DR+ лимфоциты могут циркулировать в крови довольно продолжительное время [13]. Кроме того, имеются данные о возможности экспрессии HLA-DR клетками эндометрия и их взаимодействия прямо с CD4+ лимфоцитами [21].

$\gamma\delta$ T-клетки, или интраэпителиальные лимфоциты, являются «неклассической» популяцией Т-лимфоцитов, обладающих как эффекторными, так и регуляторными свойствами. При формировании первой линии иммунной защиты они выполняют цитотоксическую функцию. Как регуляторные клетки они могут ограничивать интенсивность иммунного ответа и аутоагрессию. Кроме того, они способны к фагоцитозу, могут презентировать антиген, участвовать в распознавании липидных антигенов, формировании иммунной памяти и регенерации эпителия при его повреждении [3, 4].

Для оценки взаимосвязи локального и системного ИС был проведен корреляционный анализ между иммуновоспа-

Таблица 3. Системный иммунный статус у пациенток с бесплодием

Table 3. Systemic immune status in patients with infertility

Субпопуляции иммунных клеток крови / Blood immune cell subtypes	Референсные значения / Reference values [4]	Группа 1 / Group 1 (n=16)	Группа 2 / Group 2 (n=11)	<i>p</i>
Относительное количество клеток, % / Relative cell quantity, %				
CD45+CD3–CD19+	7–17	11,64 (7,47–14,06)	10,09 (6,36–11,86)	0,660
CD45+CD3+CD19–	61–85	76,22 (73,94–80,57)	79,51 (78,74–81,33)	0,135
CD45+CD3+CD4+	35–55	50,17 (48,07–52,36)	53,48 (46,12–57,05)	0,336
CD45+CD3+CD8+	19–35	25,82 (20,73–29,40)	24,58 (21,15–28,01)	0,660
CD45+CD3+HLA-DR+	1–8	6,22 (3,53–9,79)	3,46 (2,31–5,90)	0,031
CD45+CD3+CD25+	0,5–6	3,05 (2,00–5,37)	2,42 (1,90–4,38)	0,484
γδТ-клетки / γδТ cells	0–5	1,30 (1,02–2,30)	0,88 (0,69–1,15)	0,041
CD45+CD3–CD16/56+	8–17	9,09 (5,83–10,85)	7,35 (4,92–9,44)	0,452
CD45+CD3+CD16/56+	0,5–6	4,12 (2,19–6,06)	2,79 (2,54–5,00)	0,816
CD45+CD3–CD8+CD16/56+	0,5–6	3,32 (2,30–5,61)	2,84 (2,46–4,76)	0,897
Абсолютное количество клеток, кл/мл / Absolute cell quantity, cells per ml				
CD45+CD3–CD19+	111–376	260 (194–345)	257 (177–388)	1,000
CD45+CD3+CD19–	946–2079	1857 (1369–2429)	2024 (1803–2412)	0,551
CD45+CD3+CD4+	576–1336	1192 (837–1725)	1464 (1019–1639)	0,484
CD45+CD3+CD8+	372–974	537 (456–775)	683 (494–746)	0,623
CD45+CD3+HLA-DR+	20–200	152 (95–195)	87 (59–126)	0,033
CD45+CD3+CD25+	7–165	71 (49–130)	76 (37–130)	0,623
γδТ-клетки / γδТ cells	22–115	40 (36–68)	25 (16–27)	0,037
CD45+CD3–CD16/56+	123–369	205 (133–303)	181 (126–270)	0,938
CD45+CD3+CD16/56+	7–165	80 (68–177)	76 (59–149)	0,776
CD45+CD3–CD8+CD16/56+	7–165	94 (39–159)	76 (56–142)	0,816
Иммунорегуляторный индекс, абс. / Immunoregulatory index, abs.				
CD4+/CD8+	1,5–2,6	1,9 (1,6–2,6)	2,3 (1,8–2,7)	0,484

Примечание: количественные данные представлены в виде Ме (Q1–Q3); *p* — статистическая значимость; абс. — абсолютное значение.

Note: quantitative data is presented in the Me (Q1–Q3); *p* — statistical significance; abs. — absolute value.

лительными параметрами эндометрия и периферической крови. У пациенток в группе 1 обнаружена отрицательная корреляционная связь между количеством CD8+ клеток в эндометрии и периферической крови ($r=-0,55$, $p=0,026$). У пациенток в группе 2 количество CD16+ клеток в эндометрии отрицательно коррелировало с количеством CD45+CD3–CD16/CD56+ ($r=-0,83$, $p=0,006$) и CD45+CD3+CD16/CD56+ ($r=-0,78$, $p=0,013$) клеток в периферической крови. Уровень HLA-DR+ клеток в эндометрии находился в значимой отрицательной корреляционной связи с уровнем CD45+CD3+HLA-DR+ ($r=-0,72$; $p=0,026$) и CD45+CD3–CD8+CD16/56+ клеток крови ($r=-0,68$; $p=0,045$), а также положительной корреляционной связи с экспрессией коллагена IV типа в эндометрии ($r=0,78$; $p=0,013$).

Маркёр CD16 экспрессируется преимущественно NK-клетками (естественными киллерами), которые относятся к клеткам врожденного иммунитета [16]. В матке NK-клетки

в основном распределены в строме эндометрия и железистом эпителии. Они секретируют различные молекулы, включая факторы ангиогенеза, IFN-γ, IFN-индуцированные белки, ИЛ-8, ИЛ-2 и матриксные металлопротеиназы. Количество NK-клеток эндометрия увеличивается предменструально и во время беременности вплоть до третьего месяца. Нарушения субпопуляционного состава NK-клеток приводят к аномальной беременности, а увеличение доли цитотоксических NK-клеток в периферической крови и эндометрии связано с неблагоприятными исходами беременности [22].

Помимо истинных NK-клеток встречаются Т-NK-клетки с фенотипом CD45+CD3+CD16/CD56+, которые являются еще одним важным элементом врожденного иммунитета человека. Они так же, как и эффекторные Т-лимфоциты и истинные NK-клетки, обладают цитотоксическими функциями, и могут играть регуляторную роль при злокачественных

и аутоиммунных процессах, секретируя провоспалительные цитокины [9].

CD45+CD3–CD8+CD16/56+ клетки — еще одна субпопуляция NK-клеток, которая экспрессирует маркер цитотоксических Т-лимфоцитов CD8. О роли этих клеток известно мало. Предполагают, что CD8+ NK-клетки обладают более выраженными цитотоксическими свойствами. Имеется информация об их участии в злокачественных и аутоиммунных процессах, а также вовлеченности в механизмы ранней преэклампсии [20].

Метод логистической регрессии позволил подтвердить статистически значимую связь наличия ультразвуковых признаков хронического воспаления эндометрия у пациенток с бесплодием со следующими показателями: абсолютное количество CD45+CD3+HLA-DR+ лимфоцитов в крови, абсолютное количество $\gamma\delta$ T-клеток в крови и отсутствие экспрессии коллагена IV типа в эндометрии ($\chi^2=16,7$, $p=0,0008$). Данная прогностическая модель имеет чувствительность 82% и специфичность 100%.

ВЫВОДЫ

У пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе при отсутствии ультразвуковых признаков ХЭ обнаружено наличие слабовыраженного хронического воспалительного процесса в эндометрии в виде слабой степени фиброза. Оценка системного и локального ИС у пациенток с бесплодием, ассоциированными с ХЭ, показала вовлечение в иммуновоспалительный процесс клеток с цитотоксическими свойствами. Наличие ультразвуковых признаков хронического воспаления было ассоциировано с изменениями со стороны Т-лимфоцитов (цитотоксических, активированных и $\gamma\delta$ T-клеток), отсутствие ультразвуковых признаков ХЭ — с изменениями со стороны NK-клеток (истинных NK-, Т-NK- и CD8+ NK-клеток), характерными для хронических воспалительных процессов эндометрия с аутоиммунным компонентом.

Таким образом, у пациенток с бесплодием и вторичными неудачами ЭКО, несмотря на отсутствие при-

знаков эндометрита на УЗИ, нельзя исключить наличие хронического воспалительного процесса эндометрия. Всем пациенткам в процессе прегравидарной подготовки к процедуре ЭКО следует выполнять исследование локального и системного ИС и, при необходимости, проводить персонализированную противовоспалительную и/или иммунокорректирующую терапию, что позволит снизить частоту осложнений и повысить успешность лечения бесплодия.

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.

Информация о финансировании. Работа выполнена в рамках проекта Российского научного фонда № 24-25-00244.

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

ADDITIONAL INFORMATION

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 there is no conflict of interest.

Funding source. This study was supported by the RSF grant No. 24-25-00244.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гомбелевская Н.А., Муравьева В.В., Марченко А.А., Анкирская А.С. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита. *Акушерство и гинекология*. 2012;8:40–45.
2. Иванов Д.О., Моисеева К.Е., Харбедия Ш.Д., Шевцова К.Г., Суслова Г.А., Микуричан Г.Л., Заславский Д.В. Возраст как социально-биологический компонент перинатального риска у пациенток отделения патологии беременности, преодолевших бесплодие с помощью ВРТ. *Медицина и организация здравоохранения*. 2024;9(3):6–16. DOI: 10.56871/МНСО.2024.40.92.001.
3. Карелина Н.Р., Соколова И.Н., Хисамутдинова А.Р., Артюх Л.Ю., Оппедизано М.Д., Свиринов С.В. Возрастные особенности строения и развития органов иммунной системы человека. *Российские биомедицинские исследования*. 2021;6(4):47–61.
4. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Андреева Н.В. и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Курск: Поликор; 2021.
5. Конопля А.А., Гавриш С.А., Конопля А.И., Локтионов А.Л. Применение внутривенного лазерного облучения крови в коррекции иммунных нарушений у пациенток с хроническим эндометритом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016;5:19–22.
6. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробиц И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов:

- регуляторные и эффекторные молекулы. Медицинская иммунология. 2018;20 (2): 27–240. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240.
7. Омашарифа Ж.П., Гавриш С.А., Конопля А.А., Быстрова Н.А., Гаврилюк В.П. Иммунный статус у пациенток с бесплодием трубного генеза. Аллергология и иммунология. 2014;15(2):123–124.
 8. Соколова Ю.А., Лукач А.А. Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом. Уральский медицинский журнал. 2011;4:90–94.
 9. Табаков Д.В., Заботина Т.Н., Борунова А.А., Панчук И.О., Короткова О.В., Кадагидзе З.Г. Гетерогенность популяций NK- и NKT-лимфоцитов у здоровых доноров. Медицинская иммунология. 2017;19(4):401–408.
 10. Трунова Л.А., Трунов А.Н., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Обухова О.О. и др. Дисбаланс цитокинов и активность иммунновоспалительного процесса у женщин с бесплодием. Аллергология и иммунология. 2014;15(1):22–25.
 11. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции. Гинекология. 2012;14(4):16–18.
 12. Щепин О.П., Медик В.А. Общественное здоровье и здравоохранение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. EDN: QLXXFB.
 13. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ»; 2020.
 14. Abreu-Velez A.M., Howard M.S. Collagen IV in normal and in disease process. North Am J Med Sci. 2012;4:1–8.
 15. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2016;75(6):672–677.
 16. Lu X., Cui J., Cui L., Luo Q., Cao Q., Yuan W., Zhang H. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice. Stem Cell Res Ther. 2019;10(1):214.
 17. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., Massenzio F., Baldini D. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2009;61:322–329.
 18. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K., Agarwal S. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. J Obstetr Gynaecol Res. 2008;34:371–378.
 19. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. Clin Exp Reprod Med. 2016;43(4):185–192.
 20. Szereday L., Nagy D.U., Vastag F., Mezosi L., Meggyes M. Immunological Profiling of CD8+ and CD8– NK Cell Subpopulations and Immune Checkpoint Alterations in Early-Onset Preeclampsia and Healthy Pregnancy. Int J Mol Sci. 2024;25:8378.
 21. Wallace P.K., Yeaman G.R., Johnson K., Collins J.E., Guyre P.M., Wira C.R. MHC class II expression and antigen presentation by human endometrial cells. J Steroid Biochem Mol. Biol. 2001;76(1–5):203–211.
 22. Wang Q., Sun Y., Fan R., Wang M., Ren C., Jiang A., Yang T. Role of inflammatory factors in the etiology and treatment of recurrent implantation failure. Reprod Biol. 2022;22(4):100698.
 23. Zhuang L.G., Zhang R., Jin G.X., Pei X.Y., Wang Q., Ge X.X. Asiaticoside improves diabetic nephropathy by reducing inflammation, oxidative stress, and fibrosis: An in vitro and in vivo study. World J Diabetes. 2024;15(10):2111–2122.

REFERENCES

1. Gombolevskaya N.A., Muravieva V.V., Marchenko A.A., Ankirskaya A.S. Modern possibilities of etiological diagnosis of chronic endometritis. Akusherstvo i ginekologiya. 2012;8:40–45. (In Russian).
2. Ivanov D.O., Moiseeva K.E., Harbediya Sh.D., Shevcova K.G., Suslova G.A., Mikirtichan G.L., Zaslavskiy D.V. Age as a socio-biological component of perinatal risk in patients of the Department of Pregnancy Pathology who have overcome infertility with the help of ART. Medicine and Health Care Organization. 2024;9(3):6–16. (In Russian). DOI: 10.56871/MHCO.2024.40.92.001.
3. Karelina N.R., Sokolova I.N., Hisamutdinova A.R., Artyuh L.Yu., Oppedizano M. D., Svirin S.V. Age-related features of the structure and development of organs of the human immune system. Russian Biomedical Research. 2021;6(4):47–61. (In Russian).
4. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists. Kursk: Polikor; 2021. (In Russian)
5. Konoplya A.A., Gavrish S.A., Konoplya A.I., Loktionov A.L. The use of intravenous laser irradiation of blood in the correction of immune disorders in patients with chronic endometritis. 2016;5:19–22. (In Russian)
6. Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Vasilieva E.V., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K., Totolyan A.A. Phenotypic characterization of cytotoxic T lymphocytes: regulatory and effector molecules. Meditsinskaya immunologiya. 2018;20(2):227–240. (In Russian)
7. Omasharifa Zh.P., Gavrish S.A., Konoplya A.A., Bystrova N.A., Gavrilyuk V.P. Immune status in patients with tubal infertility. Allergologiya i immunologiya. 2014;15(2):123–124. (In Russian).
8. Sokolova Yu.A., Lukach A.A. Clinical and immunological aspects of uterine fibroids in combination with chronic endometritis. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2011;4:90–94. (In Russian)
9. Tabakov D.V., Zabolina T.N., Borunova A.A., Panchuk I.O., Korotkova O.V., Kadagidze Z.G. Heterogeneity of NK- and NKT-lymphocyte populations in healthy donors. Meditsinskaya immunologiya. 2017;19(4):401–408. (In Russian).
10. Trunova L.A., Trunov A.N., Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Obukhova O.O. et al. Cytokine imbalance and immunoinflammatory activity in infertile women. Allergologiya i immunologiya. 2014;15(1):22–25. (In Russian).
11. Shurshalina A.V. Chronic endometritis as a cause of reproductive disorders. Ginekologiya. 2012;14(4):16–18. (In Russian).

12. Shchepin O.P., Medik V.A. Public health and healthcare. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russian). EDN: QLXXFB.
13. Yarets Yu.I. Interpretation of immunogram results. Gomel': GU "RNPTs RMiECh"; 2020. (in Russian)
14. Abreu-Velez A.M., Howard M.S. Collagen IV in normal and in disease process. *North Am J Med Sci.* 2012;4:1–8.
15. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(6):672–677.
16. Lu X., Cui J., Cui L., Luo Q., Cao Q., Yuan W., Zhang H. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):214.
17. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., Massenzio F., Baldini D. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2009;61:322–329.
18. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K., Agarwal S. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *J Obstetr Gynaecol Res.* 2008;34:371–378.
19. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185–192.
20. Szereday L., Nagy D.U., Vastag F., Mezosi L., Meggyes M. Immunological Profiling of CD8+ and CD8– NK Cell Subpopulations and Immune Checkpoint Alterations in Early-Onset Pre-eclampsia and Healthy Pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2024;25:8378.
21. Wallace P.K., Yeaman G.R., Johnson K., Collins J.E., Guyre P.M., Wira C.R. MHC class II expression and antigen presentation by human endometrial cells. *J Steroid Biochem Mol. Biol.* 2001;76(1–5):203–211.
22. Wang Q., Sun Y., Fan R., Wang M., Ren C., Jiang A., Yang T. Role of inflammatory factors in the etiology and treatment of recurrent implantation failure. *Reprod Biol.* 2022;22(4):100698.
23. Zhuang L.G., Zhang R., Jin G.X., Pei X.Y., Wang Q., Ge X.X. Asiaticoside improves diabetic nephropathy by reducing inflammation, oxidative stress, and fibrosis: An in vitro and in vivo study. *World J Diabetes.* 2024;15(10):2111–2122.

ОБ АВТОРАХ

*** Ольга Евгеньевна Савельева**, д-р мед. наук, заведующая лабораторией экспериментальной медицины Научно-исследовательского центра, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-0301-8455; e-Library SPIN: 9633-9449; e-mail: olga_chechina@mail.ru

Татьяна Александровна Криволевцова, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3559-4876; e-Library SPIN: 3863-9689; e-mail: Krivolesova.ta@mail.ru

Лидия Павловна Сигарева, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной медицины Научно-исследовательского центра, аспирант, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4371-1510; e-Library SPIN: 9318-9050; e-mail: sigaryowa@yandex.ru

Анна Дмитриевна Шляхова, врач — акушер-гинеколог, репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nik-anya@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Olga E. Savelieva**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Head of Experimental Medicine Laboratory at Scientific Research Center, Professor of Biological Chemistry Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-0301-8455; e-Library SPIN: 9633-9449; e-mail: olga_chechina@mail.ru

Tatiana A. Krivolesova, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3559-4876; e-Library SPIN: 3863-9689; e-mail: Krivolesova.ta@mail.ru

Lidia P. Sigareva, Junior researcher of Experimental Medicine Laboratory at Scientific Research Center, PhD student, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4371-1510; e-Library SPIN: 9318-9050; e-mail: sigaryowa@yandex.ru

Anna D. Shlyakhova, Doctor of obstetrics-gynecology and reproductive medicine of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: nik-anya@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Ольга Петровна Гурина, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории «Медико-социальных проблем в педиатрии» Научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-1066-5423, e-Library SPIN: 4251-0563; e-mail: ol.gurina@yandex.ru

Виталий Анатольевич Резник, д-р мед. наук, главный врач клиники, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2776-6239; e-Library SPIN: 9761-6624; e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Olga P. Gurina, MD, PhD, Senior Researcher Laboratory of Medical-Social Problems in Pediatric at Scientific Research Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-1066-5423, e-Library SPIN: 4251-0563; e-mail: ol.gurina@yandex.ru

Vitaly A. Reznik, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Chief Physician of the Clinic, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2776-6239; e-Library SPIN: 9761-6624; e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Сравнительная оценка различных моделей формирования внутриутробной гипоксии плода

А.Е. Ким², Е.Б. Шустов¹, В.Л. Рейнюк¹, Н.В. Лапина¹

¹ Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Интранатальная гипоксия плода встречается в 10–15% всех беременностей и обуславливает 23% мертворождений и смертей детей в раннем неонатальном периоде. В литературе отсутствуют специализированные биологические модели развития этого патологического состояния.

Цель исследования — провести сравнительный анализ сформированности внутриутробной гипоксии плода у крыс при гипобарическом, гиперкапнически-гипоксическом и гемическом способе ее формирования.

Материалы и методы. Исследование выполнено на беспородных крысах-самках возрастом 3 месяца, которые на 9–12-й дни гестации подвергали ежедневному воздействию гипобарической гипоксии (барокамера, высота 9000 м, экспозиция 30 мин), гипоксии гермообъема (эксикатор объемом 300 мл, экспозиция 30 мин) или гистотоксической гипоксии (внутримышечное введение цианистого натрия в дозе 5 мг/кг). Некропсию проводили на 19-й день гестации после эвтаназии в углекислотной камере. Эмбрионы фиксировали в 96% этаноле 7 дней, затем погружали в 1% раствор КОН на 1–2 суток. Окрашивание окостеневших участков скелета проводили в щелочном глицерин-ализариновом растворе. Плоды изучали под микроскопом при увеличении ×15. Учитывали аномалии скелета, количество точек окостенения в различных костных образованиях.

Результаты. Гиперкапническая и гистотоксическая гипоксия приводили к гипотрофии, снижая на 28–32% величину прироста массы тела животных во время беременности. Отмечались изменения плаценты (снижение массы) и эмбрионов (снижение в 2–3 раза массы плода, на 15% — краниокаудального размера, на 35–45% — суммарной длины зачатков длинных трубчатых костей, количества точек оксификации в зачатках мелких костей).

Выводы. Влияние гиперкапнической гипоксии на эмбрион было более слабым, чем при гипобарической гипоксии, а при гистотоксической гипоксии — более выраженным. Для количественной оценки степени повреждения эмбрионов при внутриутробной гипоксии в биомедицинских исследованиях может быть использована разработанная балльная шкала.

Ключевые слова: внутриутробная гипоксия плода, биомоделирование, гипоксическая гипоксия, гистотоксическая гипоксия, маркеры пренатального повреждения

Как цитировать

Ким А.Е., Шустов Е.Б., Рейнюк В.Л., Лапина Н.В. Сравнительная оценка различных моделей формирования внутриутробной гипоксии плода. *Педиатр.* 2025;16(2):66–78. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.22.88.007>

Comparative evaluation of different models of intrauterine fetal hypoxia

Alexey E. Kim², Evgeniy B. Shustov¹, Vladimir L. Reynyuk¹, Natalia V. Lapina¹

¹ Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after CM. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Intrapartum fetal hypoxia occurs in 10–15% of all pregnancies and accounts for 23% of stillbirths and deaths in the early neonatal period. The literature lacks specialized biological models of the development of this pathological condition.

The aim of the study was to comparatively analyze the formation of fetal intrauterine hypoxia in rats under hypobaric, hypercapnic-hypoxic and hemic modes of its formation.

Materials and methods. The study was performed on 3-month-old female mongrel rats, which on days 9–12 of gestation were exposed daily to hypobaric hypoxia (barocamera, altitude 9000 m, exposure 30 min), hypoxia of the germarium (300 mL exciter, exposure 30 min) or histotoxic hypoxia (intramuscular injection of sodium cyanide at a dose of 5 mg/kg). Necropsy was performed on day 19 of gestation after euthanasia in a carbon dioxide chamber. Embryos were fixed in 96% ethanol for 7 days, then immersed in 1% KOH solution for 1–2 days. Staining of ossified skeletal parts was carried out in alkaline glycerol-alizarin solution. Fruits were examined under a microscope at a magnification of $\times 15$. Skeletal anomalies, the number of ossification points in different bone formations were taken into account.

Results. Hypercapnic and histotoxic hypoxia led to hypotrophy, reducing by 28–32% the value of body weight gain of animals during pregnancy. There were changes in placenta (decrease in weight) and embryos (2–3 times decrease in fetal weight, 15% decrease in craniocaudal size, 35–45% decrease in total length of long tubular bone rudiments, number of ossification points in small bone rudiments).

Conclusions. The effect of hypercapnic hypoxia on the embryo was weaker than in hypobaric hypoxia, and in histotoxic hypoxia it was more pronounced. To quantify the degree of embryo damage under intrauterine hypoxia, the developed ball scale can be used in biomedical research.

Keywords: intrauterine fetal hypoxia, biomodeling, hypoxic hypoxia, histotoxic hypoxia, markers of prenatal damage

To cite this article

Kim A.E., Shustov E.B., Reynyuk V.L., Lapina N.V. Comparative evaluation of different models of intrauterine fetal hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):66–78. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.22.88.007>

АКТУАЛЬНОСТЬ

В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гипоксия плода — комплекс изменений в его организме под влиянием недостаточного снабжения кислородом тканей и органов или неадекватной утилизации ими кислорода. Это частое осложнение беременности и родов остается одной из основных причин мертворождаемости, младенческой заболеваемости и смерти [1]. В настоящее время проблема интранатальной гипоксии плода остается крайне актуальной, так как данная патология занимает ведущее место в структуре перинатальной и неонатальной смертности и заболеваемости, обуславливая 23% мертворождения и смерти детей в раннем неонатальном периоде. Частота гипоксии плода и асфиксии новорожденного составляет 4–6%, а по некоторым данным — 10,5% общего числа родов, и встречается в 10–15% всех беременностей, а ее проявления зависят от течения беременности, родов, применяемых оперативных вмешательств и других факторов [2, 8, 11]. При выраженном дефиците кислорода у новорожденных развивается задержка или нарушения психомоторного и интеллектуального развития [14]. К ассоциированной с внутриутробной гипоксией плода патологии относят различные неврологические расстройства, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, различные психические и речевые патологии. К самым тяжелым последствиям гипоксии мозга плода относят детский церебральный паралич (ДЦП) [7, 9].

В ответ на воздействие определенных причин, вызывающих дефицит кислорода, запускаются механизмы компенсации, направленные на поддержание адекватной оксигенации организма плода. К ним относят повышение скорости плацентарного кровообращения, гиперплазию плодной части плаценты, увеличение емкости капиллярного русла и усиление кровотока плода, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений. Учащение сердцебиения плода — важнейший признак начинающейся гипоксии. Если причина гипоксии не ликвидирована, возникает фетоплацентарная недостаточность — основа развития хронической гипоксии плода. Далее в патогенезе хронической (внутриутробной) гипоксии можно выделить три звена.

Дефицит кислорода вызывает активацию коры надпочечников плода, сопровождающуюся повышенной выработкой катехоламинов и поступлением их в кровеносное русло, что обуславливает перераспределение крови, направленное на усиление кровообращения в жизненно важных органах (сердце, мозг). Вследствие этого повышается артериальное давление и появляется угроза развития кровоизлияний.

Дефицит кислорода стимулирует процесс гемопоза как компенсаторной реакции организма плода. Это приводит к развитию эритроцитоза, тромбоцитоза в сосудистом русле, увеличивается вязкость крови, происходит внутрисосудистая агрегация клеток, в том числе тромбоцитов в микроциркуляторном русле, что, в свою очередь, приводит к образованию микротромбов. Возникает нарушение микро-

циркуляции, результатом которой может быть развитие ишемии любого органа. Наряду с процессом микротромбообразования может произойти активация свертывающей системы крови, увеличение потребления факторов свертывания и клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов) вокруг тромбов, где образуется зона гипокоагуляции. Это может спровоцировать развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

В ответ на кислородное голодание происходят метаболические изменения, к которым особенно чувствителен мозг плода. Прежде всего, усиливается тканевое дыхание, активируются процессы гликогенолиза и анаэробного гликолиза, в результате которого образуются кислые продукты метаболизма. В условиях патологического ацидоза увеличивается проницаемость сосудистой стенки и клеточных мембран. Через поры мембран клеток центральной нервной системы происходит потеря «возбуждающих» аминокислот (глутаминовой, глициновой, янтарной и др.), что может вызвать депрессию (угнетение) центральной нервной системы (ЦНС).

Таким образом, последствиями хронической (внутриутробной) гипоксии плода могут быть: перинатальное поражение ЦНС; кровоизлияния, кровотечения, ишемия внутренних органов (миокарда, легких, почек, надпочечников, кишечника); задержка внутриутробного развития плода; недоношенность; гибель плода; замедление развития в ранние сроки послеродового периода.

Разработке и доклинической оценке эффективности и безопасности средств профилактики и лечения внутриутробной гипоксии плода препятствует отсутствие специализированных биологических моделей развития этого патологического состояния. У лабораторных животных также на стадии раннего органогенеза показана важная роль гипоксии в нарушении жизнеспособности эмбрионов [12].

Разработка такой модели на лабораторных животных должна базироваться на патогенезе этого состояния, ключевым элементом которого является гипоксемия у плода. Она может быть связана с патологиями плаценты, пуповины, пороками развития и генетическими заболеваниями у плода, осложненным течением беременности и родов, хроническими заболеваниями у беременных, проявляющимися гипоксемией и циркуляторными нарушениями. Все перечисленные причины приводят к маточно-плодово-плацентарной недостаточности — основному фактору развития хронической гипоксии.

Хроническая гипоксия плода в некоторых случаях может быть обусловлена влиянием экзогенных факторов, возникающих в условиях пониженного парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (районы высокогорья, Крайнего Севера и т.д.).

Учитывая высокую медико-социальную значимость для здоровья популяции проблем, связанных с пренатальной гипоксией, очевидной становится необходимость изучения механизмов развития патологических процессов в головном мозге, возникающих в развивающемся и взрослом

организме, а также вопросов медицинской реабилитации. Для такого рода исследований необходимо иметь высоковоспроизводимую экспериментальную модель, позволяющую воссоздать пренатальную гипоксию с последующим развитием энцефалопатии. При оценке перинатальных поражений ЦНС использование в качестве тест-объектов грызунов, в частности белых крыс, считается достаточно обоснованным, поскольку плацента белой крысы, так же как и плацента человека, является гемохориальной, а молекулярная и клеточная биология их нервных клеток имеет высокую степень гомологии с высшими млекопитающими, в том числе и с человеком.

В настоящее время известно несколько подходов к моделированию внутриутробной гипоксии плода. Они могут быть сгруппированы в несколько групп: хирургические, фармакологические, физиологические и токсические. Хирургические методы основаны на перевязке предплацентарных сосудов [6]. Примером фармакологического метода моделирования является внутрибрюшинное введение беременным самкам питуитрина (вазопрессина), вызывающего стойкий спазм артериальных сосудов брюшной полости. К этой же группе могут быть отнесены методы формирования у крыс циркуляторной гипоксии вследствие развития хронической сердечной недостаточности, вызванной перевязкой коронарных сосудов [4]. К физиологическим методам относится формирование у лабораторных животных гипоксических состояний, связанных с вдыханием газовой среды с обедненным содержанием кислорода (гипобарическая или нормобарическая гипоксическая гипоксия, гиперкапнически-гипоксическая гипоксия (или гипоксия гермообъема), при которой на организм воздействует постепенное снижение содержания кислорода в воздухе с замещением его выдыхаемым углекислым газом [5, 16].

К токсическим методам формирования внутриутробной гипоксии плода относится введение беременным самкам крыс ежедневно подкожно раствора нитрита натрия, являющегося типичным метгемоглобинообразователем, в дозе 50 мг/кг, или цианистого натрия, вызывающего в сублетальных дозах гистотоксическую гипоксию, в дозе 5 мг/кг, с 10-го по 19-й день беременности. В основе патологических процессов при действии нитрита натрия лежит гипоксия смешанного генеза — гемическая гипоксия, обусловленная образованием метгемоглобина, которая сочетается с тканевой гипоксией вследствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования. Нарушение кислородтранспортной функции крови у беременных самок крыс приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения [10, 15] и, как следствие, кислородному голоданию плода или эмбриона. Введение нитрита натрия в дозе 50 мг/кг приводит к гипоксии средней тяжести у взрослых особей, согласно критериям, предложенным Н.Ф. Иванцкой [3]. Этот метод оказался более востребованным при решении задачи получения модели гипоксической энцефалопатии у экспериментальных животных в пренатальный период развития.

Необходимо отметить, что в литературе не сложилась единая система моделирования и оценки экспериментальной внутриутробной гипоксии плода, даже при использовании функционально близких моделей. При этом у разных авторов могут варьировать виды лабораторных животных и их линий с разным уровнем чувствительности к гипоксическому воздействию, возраст, сроки воздействия в период беременности, интенсивность, длительность и кратность гипоксического воздействия, также весьма вариативны методы оценки состояния как беременных самок, так и плода, а также критерии их оценки. Известно, что высокой устойчивостью к гипоксической гипоксии обладают лабораторные мыши линий A/SmY, B10CWY, C57BL/6Y, DBA/2Y и крысы специально поддерживаемой популяции BY/SmY; мыши линий IOR/HabY, CC57WY, CBA/LacY, 101/HY обладают низкой устойчивостью к гипоксии; мыши линий C3HA/Y, CBA/JY и крысы линий WAG, Wistar и HY/SmY обладают средней или сниженной устойчивостью к гипоксии [13].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — провести сравнительный анализ сформированности внутриутробной гипоксии плода при трех видах ее формирования — гипобарическом, гиперкапнически-гипоксическом и гемическом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы белые беспородные крысы возрастом 3 месяца, источник — «Питомник лабораторных животных “Рапполово”», Ленинградская область. Продолжительность карантина животных составила 14 дней. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с правилами, утвержденными Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 г. № 51¹. Животных содержали в поликарбонатных клетках, группами, на подстилке; клетки покрыты стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением. Был использован стандартный корм для содержания лабораторных животных, приготовленный по ГОСТ Р 51849-2011. Корм и вода, соответствующая ГОСТ Р 51232-98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества», давался *ad libitum*. Световой режим — стандартный, день/ночь, 12/12. Исследование выполнялось в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ от 01.04.2016 г № 199н² по протоколу, одобренному локальной биоэтической комиссией.

¹ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29 августа 2014 г. № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)”. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/420219460> (дата обращения: 28.03.2025).

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Доступно по: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/845401/> (дата обращения: 28.03.2025).

В эксперименте к интактным самкам подсаживали самцов в соотношении 1:3 (один самец на три самки) на 10 дней. Наличие сперматозоидов в вагинальном мазке на следующий день после спаривания считали первым днем беременности. Далее беременных животных распределяли по группам (в каждой опытной группе по 5 особей) и на 9, 10, 11, 12-й дни гестации крыс подвергали один раз в день, в одно и то же время и одновременно воздействию гипоксии гипобарической, гипоксии гермообъема или гистотоксической гипоксии с помощью внутримышечного введения цианистого натрия.

Воздействие гипобарической гипоксии для беременных самок крыс осуществляли в барокамере объемом 50 л. «Высота», на которую крысу поднимали со скоростью подъема 120–180 м/с, составляла 9000 м, и удерживалась на протяжении 30 минут. Показатели датчиков на камере указывали расход воздуха 28,6 л/мин, влажность 37,2%, количество кислорода — 15,4%, углекислого газа — 0,01%. Параллельно с барокамерой в другой группе животных создавали гиперкапнически-гипоксическую форму гипоксии (гипоксию гермообъема). Крысу помещали в индивидуальный эксикатор объемом 300 мл. Края притертой крышки смазывали вазелином, герметично закрывали и засекали время. По истечению 30 минут крысу освобождали.

По клиническим проявлениям разницы между двумя методами гипоксии не было: на 4-й минуте нахождения у крыс отмечался груминг, на 6-й минуте — видимое беспокойство, одышка. С 13-й минуты животные укладывались (гиподинамия), но бокового положения зафиксировано не было. Также у крыс проявлялась очевидная бледность кожных покровов и слизистых оболочек, синий носогубный треугольник. Подопытным третьей экспериментальной группы вводили внутримышечно цианистый натрий в дозе 5 мг/кг.

Во время проведения эксперимента животных взвешивали в 1, 7, 14 и 19-й (перед некропсией) дни беременности. Некропсию проводили на 19-й день гестации животного после умерщвления в камере с углекислым газом. Производили лапаротомию с макроскопическим осмотром плодов. Выявленные эмбрионы фиксировали в 96% этаноле не менее 7 дней. После фиксации у плодов удаляли внутренние органы и погружали в 1% раствор КОН для просветления мягких тканей. Время пребывания плодов в этом растворе

определяли эмпирически (примерно 1–2 суток). Когда становились видны закладки костей, плоды вынимали, промывали водопроводной водой и переносили их в раствор А (150 мл глицерина, 800 мл дистиллированной воды и 10 г КОН), к которому добавляли несколько капель раствора Б (1% раствор ализарина красного) до появления светло-фиолетового окрашивания.

Через 3–5 суток окостеневшие участки скелета окрашивались в красно-фиолетовый цвет. Для обесцвечивания мягких тканей плоды переносили в раствор А на 7–14 дней, затем их проводили через смеси глицерина, спирта и воды с целью обезвоживания (1:2:7, 2:2:6, 4:4:2, равные части спирта и глицерина, чистый глицерин с добавлением 1–2 капель формалина).

Плоды изучали под микроскопом Nikon SMZ1500, увеличение $\times 15$. Учитывали аномалии скелета, количество точек окостенения в различных костных образованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из общих закономерностей формирования внутриутробной гипоксии плода, ее моделирование может иметь последствия как для организма беременной самки, так и для развития плода.

1. Влияние моделируемой внутриутробной гипоксии плода на состояние организма беременной самки

Одним из самых простых показателей, характеризующих состояние животных во время беременности, является прирост массы тела (абсолютный, 4 недели).

Дисперсионный факторный анализ показал (табл. 1), что контролируемый фактор «внутриутробная гипоксия плода» значимо влияет на прирост массы тела у беременных самок — происходит снижение прироста на 68–72% от уровня контрольных животных (гиперкапническая гипоксия и гистотоксическая гипоксия) при минимальном влиянии гипобарической гипоксии (–10%). Влияние фактора гипоксии является существенным (коэффициент детерминации равен 0,69, $p=0,0003$).

Вероятно, в условиях прерывистой гипоксии у животных нарушаются процессы обмена веществ, в первую очередь — анаболические, необходимые как для формирования и роста эмбриона, так и для обеспечения полноценного метаболизма в организме беременной самки.

Таблица 1. Значения прироста массы тела беременных самок крыс, подвергнутых различным видам гипоксического воздействия, в ходе 4 недель беременности

Table 1. Body weight gain values of pregnant female rats exposed to different types of hypoxic exposure during 4 weeks of gestation

Показатель / Parameter	Контрольная группа / Control group	Гиперкапническая гипоксия / Hypercapnic hypoxia	Гипобарическая гипоксия / Hypobaric hypoxia	Гистотоксическая гипоксия / Histotoxic hypoxia
Прирост массы тела (г) / Body mass increment (g)	129±6	89±6	118±5	93±5
% от контроля / % of control	100	69	91	72
p		0,002	0,20	0,003

Таблица 2. Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния факторов моделирования внутриутробной гипоксии плода на параметры, характеризующие процессы имплантации эмбриона

Table 2. Results of one-factor analysis of variance of the influence of factors modeling intrauterine fetal hypoxia on the parameters characterizing the processes of embryo implantation

Параметры имплантации / Implantation parameters	Средние значения в группах / Average values in groups				Контролируемые факторы / Controlled factors		Неконтролируемые факторы / Uncontrolled factors
	контрольная группа / control group	гиперкапническая гипоксия / hypercapnic hypoxia	гипобарическая гипоксия / hypobaric hypoxia	гистотоксическая гипоксия / histotoxic hypoxia	D=	P=	D=
Желтые тела / Corpus luteum	19,6±2,6	16,0±2,1	16,2±1,5	15,0±2,8	0,12	0,53	0,88
Места имплантации / Implantation location	11,2±1,6	11,2±0,4	10,6±0,9	10,2±0,5	0,05	0,86	0,95
Живые эмбрионы / Living embryos	11,0±1,8	10,8±0,6	10,2±0,9	9,6±0,7	0,06	0,80	0,94
Резорбированные эмбрионы / Resorbed embryos	0,6±0,4	0,4±0,2	0,4±0,4	0,6±0,4	0,02	0,95	0,98
Предимплантационная гибель / Preimplantation death	36,7±13,8	25,9±8,5	33,4±5,7	23,8±11,3	0,06	0,79	0,94
Постимплантационная гибель / Postimplantation death	4,0±4,0	1,8±1,8	3,3±3,3	2,2±2,2	0,02	0,95	0,98
Эмбриональная летальность / Embryonal lethality	4,0±4,0	3,8±2,3	3,3±3,3	6,2±4,0	0,02	0,94	0,98

Примечание: D — коэффициент детерминации; P — уровень значимости (достоверность).

Note: D — determination coefficient; P — significance level (validity).

Таблица 3. Результаты исследования влияния моделируемой внутриутробной гипоксии на частоту развития аномалий внутренних органов плодов крыс (метод анализа Вильсона–Дыбана, 19-й день гестации, частоты встречаемости)

Table 3. Results of a study of the effect of simulated intrauterine hypoxia on the incidence of anomalies of internal organs in rat fetuses (Wilson-Dyban analysis method, 19th day of gestation, incidence rates)

Исследуемые параметры / Parameters studied	Группы животных / Groups of animals			
	контрольная группа / control group	гиперкапническая гипоксия / hypercapnic hypoxia	гипобарическая гипоксия / hypobaric hypoxia	гистотоксическая гипоксия / histotoxic hypoxia
Число эмбрионов / Number of embryos	15	31	34	23
Кровоизлияния в: / Hemorrhages in:				
головной мозг / brain	0	0,3	0	0
грудную полость / thoracic cavity	0,7	0	0	0
брюшную полость / abdominal cavity	0,13	0,10	0,09	0,22
Полнокровие: / Plethora:				
предсердий/желудочков сердца / atria / ventricles of the heart	0,33	0,46	0,09	0,09
	0,33	0,23	0,12	0,0
Дефект желудочков головного мозга / Defect of the ventricles of the brain	0,07	0,19	0,12	0,13
Пол эмбриона: / Sex of the embryo:				
мужской / male	0,47	0,26	0,41	0,48
женский / female	0,53	0,74	0,59	0,52

Вторым вероятным направлением влияния моделируемой внутриутробной гипоксии плода на организм беременной самки могут быть изменения, связанные с имплантацией зародыша. Так, в работе [16] было показано, что у животных с природно сниженной устойчивостью к гипоксии (крысы линии НУ/У, филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА РФ) моделируемая барокамерным подъемом внутриутробная гипоксия плода ведет к повышению в 2–3 раза уровня эмбриональной летальности (с $5,1 \pm 0,6$ эмбриона на 100 мест имплантации до $10,4 \pm 1,3$ эмбриона на 100 мест имплантации при воздействии гипоксии 7000 м и $14,7 \pm 2,1$ эмбриона на 100 мест имплантации при воздействии высоты 9000 м).

В то же время, как показало наше исследование, у нелинейных животных, обладающих популяционно более высокой устойчивостью к гипоксии, прерывистая гипоксия, формирующая внутриутробную гипоксию плода, не оказывает существенного влияния на процессы имплантации эмбриона. Однофакторный дисперсионный анализ не выявил существенного влияния на количество желтых тел,

установленных мест имплантации, количество живых и резорбированных плодов, показатели предимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов, а также общей эмбриональной летальности (табл. 2).

2. Влияние моделируемой внутриутробной гипоксии плода на состояние эмбрионов лабораторных животных

Результаты макроскопии плодов на 19-й день гестации представлены в таблицах 3 и 4.

Под влиянием внутриутробной гипоксии плода, вызванной гипобарической гипоксией, незначительно повышается частота встречаемости признаков полнокровия предсердий, но оно не имеет статистически достоверный характер ($p=0,19$, метод точной вероятности Фишера) (табл. 3).

Зоометрические критерии у эмбрионов

Особенности развития эмбрионов на 19-е сутки беременности в условиях хронического периодического гипоксического воздействия отражены на рис. 1.

Таблица 4. Зоометрические характеристики эмбрионов крысят в условиях различных видов гипоксического воздействия ($M \pm m$)

Table 4. Zoometric characteristics of rat embryos, under conditions of different types of hypoxic exposure ($M \pm m$)

Показатель / Parameter	Контрольная группа / Control group	Гиперкапническая гипоксия / Hypercapnic hypoxia	Гипоксическая гипоксия / Hypoxic hypoxia	Гистотоксическая гипоксия / Histotoxic hypoxia
Аногенитальный размер, самцы (мм) / Anogenital size, males (mm)	$2,9 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$
% от контроля / % of control	100	50	41	46
Отличия, $p=$ / Differences, $p=$	–	0,06	0,04	0,05
Аногенитальный размер, самки (мм) / Anogenital size, females (mm)	$1,9 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$
% от контроля / % of control	100	43	46	36
Отличия, $p=$ / Differences, $p=$	–	0,02	0,02	0,01
Краниокаудальный размер (мм) / Craniocaudal size (mm)	$37,3 \pm 0,5$	$26,3 \pm 1,0$	$25,8 \pm 0,7$	$23,5 \pm 0,9$
% от контроля / % of control	100	70	69	63
Отличия, $p=$ / Differences, $p=$	–	1×10^{-7}	4×10^{-12}	2×10^{-9}
Суммарная масса плодов (г) / Total fetal weight (g)	$43,3 \pm 6,5$	$18,4 \pm 0,7$	$20,4 \pm 4,6$	$13,6 \pm 1,8$
% от контроля / % of control	100	42	47	31
Отличия, $p=$ / Differences, $p=$	–	0,02	0,02	0,008
Средняя масса плода (г) / Average fetal weight (g)	$4,1 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$
% от контроля / % of control	100	43	37	34
Отличия, $p=$ / Differences, $p=$	–	4×10^{-12}	1×10^{-10}	4×10^{-13}
Масса плаценты (г) / Placenta weight (g)	$0,61 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,01$
% от контроля / % of control	100	84	87	82
Отличия, $p=$ / Differences, $p=$	–	0,01	0,04	0,005
Диаметр плаценты (мм) / Placenta diameter (mm)	$13,1 \pm 0,2$	$12,9 \pm 0,3$	$13,4 \pm 0,4$	$13,3 \pm 0,3$
% от контроля / % of control	100	98	102	99
Отличия, $p=$ / Differences, $p=$	–	0,53	0,53	0,82

Гендерный анализ зоометрических характеристик плода и плаценты показал, что только один показатель — аногенитальный размер (гендерный индекс в контрольной группе 1,50, при воздействии разных видов гипоксии — от 0,35 до 1,95) у эмбрионов-самцов и эмбрионов-самок отличаются друг от друга, что требует их раздельного анализа. По другим показателям (краниокаудальный размер, масса плода, масса плаценты, диаметр плаценты) гендерных различий между эмбрионами не было выявлено, в связи с чем для анализа влияния моделируемой внутриутробной гипоксии плода они анализировались без разделения по признаку пола (табл. 4).

Моделирование внутриутробной гипоксии плода сопровождалось снижением морфологических параметров эмбрионов (табл. 4). Максимально достоверные различия по сравнению с контрольной группой отмечались в отношении краниокаудального размера (–30–35%) и массы (–57–66%) эмбрионов, т.е. моделирование внутриутробной гипоксии приводит к нарушениям процессов роста эмбрионов. При этом также отмечается снижение аногенитальных размеров эмбрионов (как самцов, так и самок, причем у самок несколько более выражено, чем у эмбрионов-самцов) и массы плаценты.

При сопоставлении разных видов моделирования внутриутробной гипоксии плода статистически достоверных различий не выявлено, хотя можно констатировать, что гистотоксическая гипоксия в целом более существенно влияет на процессы роста и развития эмбрионов, что может быть связано с дополнительными элементами токсического действия используемых в этой модели цианистых соединений, а при гиперкапнической — статистическая достоверность выявленных сдвигов несколько ниже, а по таким показателям, как аногенитальный размер у самцов и масса плаценты, находятся на уровне статистической тенденции.

В исследуемые сроки беременности в числе значимых процессов органогенеза у эмбрионов крысят находятся процессы остеогенеза, нарушения которых может быть причиной врожденных уродств плода и его нежизнеспособности. В связи с этим особое внимание было обращено на оценку состояния этого процесса (табл. 5 и 6).

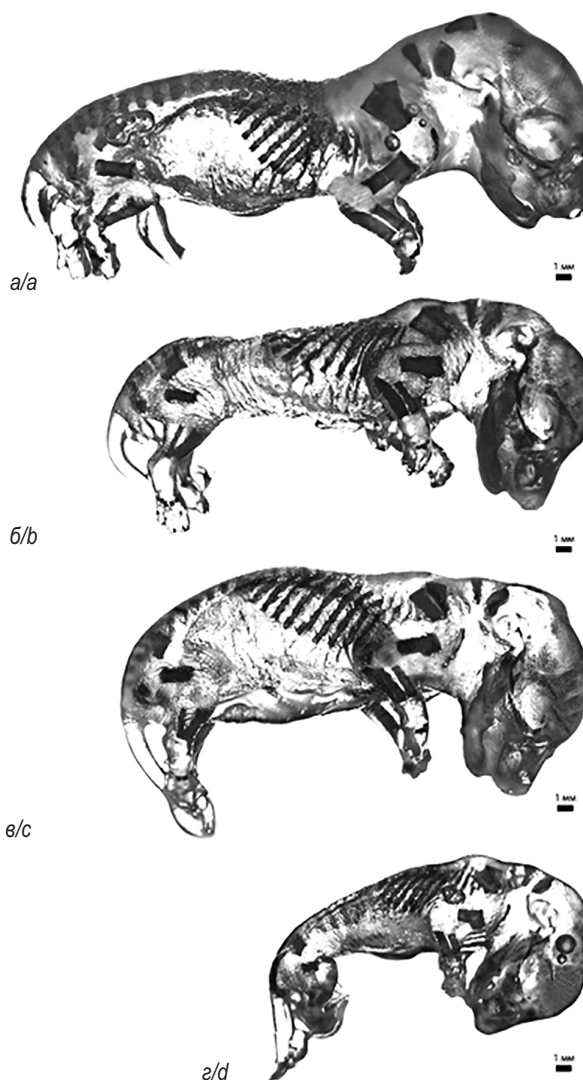


Рис. 1. Внешний вид эмбрионов на 19-е сутки беременности: а — контроль; б — гиперкапническая гипоксия; в — гипобарическая гипоксия; г — гистотоксическая гипоксия. Окрашивание скелета ализарином (методика Доусона), увеличение $\times 15$ под микроскопом Nikon SMZ1500

Fig. 1. Appearance of embryos on the 19th day of pregnancy: а — control; б — hypercapnic hypoxia; в — hypobaric hypoxia; д — histotoxic hypoxia. Alizarin staining of the skeleton (Dawson technique), $\times 15$ magnification under a Nikon SMZ1500 microscope

Таблица 5. Суммарная длина зачатков костей (локтевая, бедренная, плечевая, большеберцовая, малоберцовая) у эмбрионов, подвергнутых разным видам гипоксического воздействия

Table 5. Total length of bone rudiments (ulna, femur, humerus, tibia, fibula) in embryos subjected to different types of hypoxic exposure

Показатель/ Parameter	Контрольная группа / Control group	Гиперкапническая гипоксия / Hypercapnic hypoxia	Гипоксическая гипоксия / Hypoxic hypoxia	Гистотоксическая гипоксия / Histotoxic hypoxia
Среднее значение (мм) / Average value (mm)	11,42 $\pm$ 0,14	7,42 $\pm$ 0,43	6,28 $\pm$ 0,30	6,81 $\pm$ 0,27
% от контроля / % of control	100	65	55	59
Отличия от контроля, $p =$ / Differences from control, $p =$	—	7 $\times 10^{-11}$	2 $\times 10^{-18}$	4 $\times 10^{-17}$
Отличия от гиперкапнической гипоксии, $p =$ / Differences from hypercapnic hypoxia, $p =$	—	—	0,03	0,23

Критерий состояния остеогенеза

Для оценки состояния остеогенеза использовался показатель суммарной длины зачатков длинных трубчатых костей (локтевой, бедренной, плечевой, большеберцовой, малоберцовой) у эмбрионов (табл. 5) и индекс оссификации (ИО), рассчитываемый как сумма произведений количества точек оссификации на частоту встречаемости в формирующихся мелких (стопы, кисти) костных структурах (табл. 6).

Таким образом, по показателю формирования зачатков длинных трубчатых костей моделирование внутриутробной гипоксии плода характеризуется торможением процесса остеогенеза на 35–45% от уровня контроля. Эти отличия высокодостоверны. Обращает на себя внимание, что в условиях гиперкапнической гипоксии влияние на процессы формирования длинных трубчатых костей выражено несколько слабее (–10%, $p=0,04$).

Достоверность различий между частотами встречаемости разного количества точек оссификации в разных группах моделирования внутриутробной гипоксии плода определялась по критерию χ^2 . Установлено, что все три методики моделирования внутриутробной гипоксии плода с высокой степенью достоверности и выраженно (в 50 раз и более) нарушают формирование точек оссификации в мелких костях эмбрионов. Достоверных различий между методами моделирования внутриутробной гипоксии плода по критерию точек оссификации не выявлено, хотя критерий χ^2 для группы с гиперкапнической гипоксией несколько меньше, чем при других методах моделирования внутриутробной гипоксии плода.

Оценка чувствительности различных показателей модели внутриутробной гипоксии плода к гипоксическому воздействию

Поскольку между различными методами моделирования внутриутробной гипоксии плода не выявлено статистически достоверных различий, дальнейший анализ проводился при объединении данных, полученных для отдельных видов формирования гипоксических состояний. Оценка чувствительности к воздействию проводилась методом однофакторного дисперсионного анализа (табл. 7). Ранжирование показателей модели осуществлялось по коэффициенту детерминации D , показывающему, какая часть общей вариативности анализируемого показателя может быть связана с контролируемым фактором (в данном случае с гипоксическим воздействием). При близких уровнях коэффициента детерминации приоритет отдавался показателям, имеющим более высокую степень статистической значимости разделения контрольной группы от группы с гипоксическим воздействием.

При решении задач разработки методов профилактики и лечения внутриутробной гипоксии плода возникает вопрос не просто выявления признаков негативного влияния гипоксических состояний на плод, но и количественной оценки повреждения эмбрионов при внутриутробной гипоксии, которая может быть использована в биомедицинских исследованиях. В качестве возможного варианта такой оценки предлагается балльная шкала, основанная на интервалах значений параметров, чувствительных к внутриутробной гипоксии. Такая шкала может состоять из трех блоков — с высокой, умеренной и низкой дифференцирующей способностью. Показатели, входящие в модуль с высокой дифференцирующей способностью, имеют градацию от 0 до

Таблица 6. Точки оссификации в зачатках мелких костях эмбрионов (стопы, кисти), подвергнутых разным видам гипоксического воздействия
Table 6. Ossification points in embryonic small bone embryos (feet, hands) exposed to different types of hypoxic exposure

Показатель / Parameter	Частоты встречаемости / Frequencies of occurrence			
Количество точек оссификации / Number of ossification points	контрольная группа / control group	гиперкапническая гипоксия / hypercapnic hypoxia	гипоксическая гипоксия / hypoxic hypoxia	гистотоксическая гипоксия / histotoxic hypoxia
	n=120	n=132	n=119	n=96
4	0,87	0	0	0
3	0,13	0,12	0	0
2	0	0,02	0	0
1	0	0,05	0,2	0
0	0	0,81	0,98	1
ИО (ед) / IO (units)	3,87	0,47	0,02	0
ИО (% от контроля) / IO (% of control)	100	2	0,5	0
Критерий χ^2 (сравнение с контролем) / Criterion χ^2 (comparison with control)	–	38,72	50	50
Отличия от контроля, $p < /$ Differences from control, $p <$	–	0,001	0,001	0,001

Примечание: ИО — индекс оссификации; n — количество проанализированных зачатков мелких костей (стопы, кисти) конечностей эмбрионов.

Note: IO — ossification index; n — the number of analyzed rudiments of small bones (feet, hands) of the limbs of embryos.

Таблица 7. Оценка чувствительности разделения групп контрольных животных и животных, которым моделировалась внутриутробная гипоксия плода**Table 7.** Assessment of the sensitivity of separating groups of control animals and animals for which intrauterine fetal hypoxia was modeled

Показатель / Parameter	Группы животных / Animal groups		% от контроля / % of control	Коэффициент детерминации, D= / Coefficient determination, D=	Достоверность разделения групп, p= / Reliability of group separation, p=
	контроль / control	гипоксия / hypoxia			
Количество точек оксификации, шт. / Number of ossification points, pcs	3,86±0,03	0,17±0,03	5	0,88	5×10^{-21}
Средняя масса плода на 19 день беременности, г / Average fetal weight on day 19 of pregnancy, g	4,1±0,1	1,6±0,1	38	0,94	9×10^{-25}
Краниокаудальный размер, мм / Craniocaudal size, mm	37,3±0,5	25,2±0,5	68	0,82	1×10^{-15}
Суммарная длина зачатков трубчатых костей, мм / Total length of tubular bone rudiments, mm	11,42±2,12	6,85±0,73	60	0,57	8×10^{-23}
Аногенитальный размер, самки, мм / Anogenital size, females, mm	1,95±0,29	0,81±0,05	41	0,68	8×10^{-6}
Суммарная масса плодов у одной самки, г / Total fetal weight in one female, g	43,3±6,5	17,5±1,7	40	0,63	3×10^{-5}
Аногенитальный размер, самцы, мм / Anogenital size, males, mm	2,96±0,59	1,34±0,09	45	0,53	3×10^{-4}
Масса плаценты, г / Placenta weight, g	0,61±0,03	0,52±0,01	84	0,31	2×10^{-4}
Прирост массы тела беременной самки за 4 недели, г / Weight gain in pregnant female for 4 weeks, g	129±6	100±4	77	0,39	0,003

Таблица 8. Методика балльной оценки признаков повреждения эмбрионов крысят при внутриутробной гипоксии плода**Table 8.** Methodology for scoring signs of damage to rat embryos during intrauterine fetal hypoxia

Признак повреждения / Sign of damage	Баллы / Points					
Модуль показателей с высокой дифференцирующей способностью (баллы усредняются) / Module of parameters with high differentiating power (scores are averaged)						
	0	2	4	6	8	10
Точки оксификации / Ossification points	4 и более	3, одиночные 4	2, одиночные 3	2, одиночные 1	1, одиночные 0	0
Средняя масса плода, г / Average fetal weight, g	4,0 и более	3,9–3,5	3,4–2,6	2,5–2,0	1,9–1,5	1,4 и менее
Краниокаудальный размер, мм / Craniocaudal size, mm	35,0 и более	28,0–34,9	26,0–27,9	24,0–25,9	20,1–23,9	20,0 и менее
Суммарная длина зачатков длинных костей, мм / Total length of long bone rudiments, mm	12,0 и более	10,0–11,9	8,0–9,9	6,0–7,9	3,0–5,9	2,9 и меньше
Модуль показателей с умеренной дифференцирующей способностью (баллы суммируются) / Module of parameters with moderate differentiating power (points are summed up)						
	0	1	2			
Аногенитальный размер, мм / Anogenital size, mm				–	–	–
самки / females	1,5 и более	1,0–1,4	0,9 и менее			
самцы / males	3,0 и более	1,6–2,9	1,5 и менее			
Суммарная масса плодов у самки, г / Total weight of fetuses in females, g	40 и более	20–39	19 и менее	–	–	–
Масса плаценты, г / Placenta weight, g	0,59 и более	0,50 — 0,58	0,49 и менее	–	–	–
Прирост массы тела самки, 4 недели, г / Female body weight gain, 4 weeks, g	130 и более	111 — 129	110 и менее	–	–	–

Окончание табл. 8 / Ending of the Table 8

Признак повреждения / Sign of damage	Баллы / Points					
<i>Признаки с низкой дифференцирующей способностью (баллы суммируются) / Features with low differentiating ability (points are summed up)</i>						
	0	1	–	–	–	–
Кровоизлияния в брюшную полость / Abdominal hemorrhage	–	Да	–	–	–	–
Полнокровие предсердий / Atrial congestion	–	Да	–	–	–	–
Дефект желудочков мозга / Brain ventricular defect	–	Да	–	–	–	–
Общая сумма баллов по трем модулям / Total score for three modules				–		

10 баллов, и если в работе оцениваются несколько таких показателей, то они усредняются. Показатели, входящие в модуль с умеренной дифференцирующей способностью, имеют градацию от 0 до 2, и если оцениваются несколько из них, то они суммируются. Показатели с низкой дифференцирующей способностью имеют градацию 0 (признак отсутствует) или 1 (признак присутствует), их значение суммируется. Интегральная оценка повреждения эмбрионов при внутриутробной гипоксии определяется как сумма баллов по всем трем модулям. Методика балльной оценки признаков представлена в таблице 8.

При обработке экспериментальных данных по предложенному алгоритму балльной оценки уровня повреждения эмбрионов при моделировании внутриутробной гипоксии плода было установлено, что для контрольной группы интегральная оценка составила $4,2 \pm 1,0$ балла, при периодическом воздействии гиперкапнической гипоксии — $13,8 \pm 0,9$ (329% от уровня контроля, $p=0,0001$), при воздействии гипобарической гипоксии — $14,3 \pm 0,5$ (340% от уровня контроля, $p=0,0001$), при воздействии гистотоксической гипоксии — $15,2 \pm 0,4$ (362% от уровня контроля, $p=0,0001$).

Так же, как и по отдельным показателям, достоверных различий между способами моделирования внутриутробной гипоксии плода по интегральной балльной оценке не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Все три модели, связанные с формированием внутриутробной гипоксии плода — гипобарической, гистотоксической, гиперкапнической (гипоксии гермообъема), в близкой степени формируют внутриутробную гипоксию у беременных самок нелинейных крыс, проявляющуюся в период органогенеза преимущественно нарушением процессов формирования конечностей.

2. В отличие от линий животных с высоким уровнем чувствительности к гипоксии для нелинейных животных, характеризующихся более высоким уровнем устойчивости к гипоксии, прерывистое гипоксическое воздействие в ранние сроки беременности не сопровождается нарушениями процессов имплантации зародышей и индуцированной эмбриональной летальностью.

3. К числу наиболее чувствительных к внутриутробной гипоксии признаков относятся (в порядке убывания): снижение точек оксификации тонких костей (кисти, стопы), снижение средней массы плода, снижение краниокаудального размера плода, снижение суммарной длины зачатков длинных трубчатых костей у эмбрионов.

4. С учетом высокой степени достоверности разделения оценка степени повреждения плода у лабораторных животных, вызванного внутриутробной гипоксией плода, может быть проведена по любому из указанных в выводе 3 показателей, или по совокупной оценке иных показателей, обеспечивающих достоверное разделение нормоксического и гипоксического состояний (аногенитального размера, суммарной массой плодов у одной самки, массы плаценты, низкого уровня прироста массы тела у беременной самки, наличие кровоизлияний в брюшную полость, полнокровия предсердий, дефекта желудочков головного мозга).

5. Моделирование внутриутробной гипоксии приводит к повышению повреждения эмбрионов в 3,4–3,6 раза по сравнению с уровнем контрольных животных.

6. Интегральная балльная оценка уровня повреждений эмбрионов при внутриутробной гипоксии может быть использована для оценки эффективности фармакологических средств профилактики и коррекции состояния внутриутробной гипоксии плода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство. Г.М. Савельева, ред. М.: Медицина; 2000.
2. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях. Акушерство и гинекология, 2000;(5):39–42.
3. Иваницкая Н.Ф. Методика получения разных стадий гемической гипоксии у крыс введением нитрита натрия. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1976; 3:69–71.
4. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Ивкин Д.Ю., Шустов Е.Б. Экспериментальное моделирование хронической сердечной недостаточности. Биомедицина, 2013;(3):41–48.
5. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Ревякин А.О., Семенов Х.Х., Болотова В.Ц., Дуля С.С. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: методические рекомендации. МР21-44-2017. М.: ФМБА России; 2017.
6. Курмукова Н.А. Влияние экдистена на течение экспериментальной гипоксической гипотрофии плода у крыс (доклинические исследования). Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств. Томск; 2020:169–170.
7. Микашинович З.И. Метаболические аспекты внутриутробной гипоксии плода при сердечно-сосудистой патологии у беременных. Ростов-на-Дону; 2008.
8. Панина О.Б., Гнетецкая В.А. Пренатальный период: перinataльные исходы. VII Российский форум «Мать и дитя». М.; 2005: 193–194.
9. Поляничкова О.Л. Клинические и метаболические факторы в патогенезе задержки развития плода и выборе акушерской тактики. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2010.

10. Пяташкина Н.А., Юшков Б.Г., Брыкина И.А., Шешенина А.В., Володарская А.В. Изменение макрометрических показателей плацент крыс при гипобарической гипоксии и постгеморрагической анемии в различные эмбриональные периоды. Бюллетень сибирской медицины. 2005;4(приложение 1):142–148.
11. Салдусова О.А. Интранатальная гипоксия плода при фетоплацентарной недостаточности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
12. Семенов Х.Х., Каркищенко Н.Н., Матвеев Е.Л., Капанадзе Г.Д. Влияние острой гипобарической гипоксии на репродуктивную функцию лабораторных крыс и мышей. Сообщение 1. Исследование последствий воздействия острой гипобарической гипоксии на стадии раннего органогенеза на жизнеспособность эмбрионов у самок крыс и мышей. Биомедицина. 2012;3:73–78.
13. Семенов Х.Х., Каркищенко В.Н., Матвеев Е.Л. Новые оппозитные линии крыс как биомодель индивидуальной чувствительности к острой гипобарической гипоксии. Биомедицина. 2011;2:46–49.
14. Федорова М.В. Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода. М.: Медицина; 1982.
15. Черкесова Д.У., Магомедгаджиева Д.Н., Рабаданова А.И. Функциональные изменения в системе мать-плод при экспериментальной хронической нитритной гипоксии. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009;11(1-5):934–937.
16. Шустов Е.Б., Каркищенко В.Н., Семенов Х.Х., Матвеев Е.Л. Умеренная внутриутробная гипоксия плода как клинически значимая модель для изучения антигипоксической активности лекарственных средств. Биомедицина. 2016;3:4–10.

REFERENCES

1. Obstetrics. G.M. Savel'eva, red. Moscow: Medicina; 2000. (In Russian).
2. Barashnev Yu.I. Clinical and morphological characteristics of cerebral disorders in hypoxic-ischemic encephalopathies. Akusherstvo i ginekologija. 2000;5:39–42. (In Russian)
3. Ivanickaya N.F. A technique for obtaining different stages of hemic hypoxia in rats by administration of sodium nitrite. Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. 1976;3:69–71. (In Russian).
4. Kazachenko A.A., Okovityj S.V., Kulikov A.N., Ivkin D.Ju., Shustov E.B. Experimental modeling of chronic heart failure. Biomedicina. 2013;3:41–48. (In Russian).

5. Karkishhenko N.N., Karkishhenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D., Revjakin A.O., Semenov H.H., Bolotova V.C., Dulja S.S. Biomedical (preclinical) study of antihypoxic activity of medicines: methodological recommendations. MP21-44-2017. Moscow: FMBA Rossii; 2017. (In Russian).
6. Kurmukova N.A. The effect of ecdystene on the course of experimental hypoxic fetal hypotrophy in rats (preclinical studies). Poisk, razrabotka i vnedrenie novyh lekarstvennyh sredstv; Tomsk; 2020: 169–70. (In Russian).
7. Mikashinovich Z.I. Metabolic aspects of fetal intrauterine hypoxia in cardiovascular pathology in pregnant women. Rostov-na-Donu; 2008. (In Russian)

8. Panina O.B., Gnetekaja V.A. Prenatal period: perinatal outcomes. VII Rossijskij forum "Mat' i ditja". Moscow; 2005: 193–194. (In Russian).
9. Poljanchikova O.L. Clinical and metabolic factors in the pathogenesis of fetal developmental delay and the choice of obstetric tactics. avtoref. diss....d.m.n.: M; 2010: 28. (in Russian)
10. Pjatyshkina N.A., Jushkov B.G., Brykina I.A., Sheshenina A.V., Volodarskaja A.V. Changes in macrometric parameters of rat placentas in hypobaric hypoxia and posthemorrhagic anemia in various embryonic periods. Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2005;4(prilozhenie 1):142–148. (In Russian).
11. Saldusova O.A. Intrapartum fetal hypoxia in fetoplacental insufficiency. MD thesis. Moscow; 2006. (In Russian).
12. Semenov H.H., Karkishhenko N.N., Matveenکو E.L., Kapanadze G.D. The effect of acute hypobaric hypoxia on the reproductive function of laboratory rats and mice. Message 1. Investigation of the effects of acute hypobaric hypoxia at the stage of early organogenesis on the viability of embryos in female rats and mice. Biomedicina. 2012;3:73–78. (In Russian).
13. Semenov H.H., Karkishhenko V.N., Matveenکو E.L. New Opposed Rat Lines as a Biomodel of Individual Sensitivity to Acute Hypobaric Hypoxia. Biomedicina, 2011;2: 46–49. (In Russian).
14. Fedorova M.V. Diagnosis and treatment of fetal intrauterine hypoxia. Moscow: Medicina; 1982. (In Russian).
15. Cherkesova D.U., Magomedgadzhieva D.N., Rabadanova A.I. Functional changes in the mother-fetus system in experimental chronic nitrite hypoxia. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 2009;11(1-5):934–937. (In Russian).
16. Shustov E.B., Karkishhenko V.N., Semenov H.H., Matveenکو E.L. New oppositional lines of rats as a biomodel of individual sensitivity to acute hypobaric hypoxia. Biomedicina. 2016;3:4–10. (In Russian).

ОБ АВТОРАХ

* **Алексей Евгеньевич Ким**, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-4591-2997; eLibrary SPIN: 7148-1566; e-mail: alexpann@mail.ru

Евгений Борисович Шустов, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5895-688X; eLibrary SPIN: 9665-6670; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Владимир Леонидович Рейнюк, д-р мед. наук, доцент, ВРИО директора, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4472-6546; eLibrary SPIN: 5828-0337; e-mail: vladton@mail.ru

Наталья Вадимовна Лапина, канд. мед. наук, заведующая отделом, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-3418-1095; eLibrary SPIN: 4385-8991; e-mail: lapina2005@inbox.ru

AUTHORS' INFO

* **Alexey E. Kim**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after C.M. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation; address: 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-4591-2997; eLibrary SPIN: 7148-1566, e-mail: alexpann@mail.ru

Evgeniy B. Shustov, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency"; ORCID: 0000-0001-5895-688X; eLibrary SPIN: 9665-6670; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Vladimir L. Reinyuk, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Associate Professor, Acting Director of the Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency"; ORCID: 0000-0002-4472-6546; eLibrary SPIN: 5828-0337; e-mail: vladton@mail.ru

Natalia V. Lapina, MD, PhD, Head of Department of the Federal State Budgetary Institution "Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov Federal Medical and Biological Agency"; ORCID: 0000-0002-3418-1095; eLibrary SPIN: 4385-8991; e-mail: lapina2005@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Клинико-генетические аспекты дефицитного рахита

Ю.С. Сергеев¹, Н.Н. Смирнова²,
В.Г. Арсентьев¹, Е.С. Анциферова¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Дефицитный рахит, несмотря на успехи в его профилактике и лечении, остается актуальной проблемой для педиатрии и здравоохранения. До настоящего времени имеется неопределенность в выборе профилактической и лечебной доз витамина D. Она связана с тем, что существуют индивидуальные, конституционально обусловленные различия как в предрасположенности к развитию заболевания, так и в индивидуальной степени ответа организма на препарат витамина. Существенную роль в таких индивидуальных различиях играют геномные особенности организма. В обзоре представлен анализ современной литературы, посвященной влиянию генетических факторов на формирование индивидуальной предрасположенности к развитию дефицитного рахита, а также чувствительности к препаратам витамина D. С этой целью в электронных базах данных произведен поиск публикаций, отвечающих современным требованиям доказательной медицины. Как традиционными подходами (семейным и близнецовым анализом), так и новейшими методами — полногеномным скринингом (GWAS) с выявлением генетических полиморфизмов, обнаружением эпигенетических маркеров доказана связь между генетической причиной и функционированием основных модуляторов костного метаболизма, и с особенностями течения дефицитного рахита. Количество публикаций, исследовавших прямую связь генетических маркеров с клиническими аспектами дефицитного рахита, оказалось ограниченным. Генетический компонент играет существенную роль в образовании основных модуляторов обмена кальция и фосфора. Однако степень его влияния на возникновение дефицитного рахита еще математически не определена.

Ключевые слова: дефицитный рахит, модуляторы костного метаболизма, близнецы, полногеномный скрининг, полиморфизмы генов, эпигенетические маркеры

Как цитировать

Сергеев Ю.С., Смирнова Н.Н., Арсентьев В.Г., Анциферова Е.С. Клинико-генетические аспекты дефицитного рахита. *Педиатр*. 2025;16(2):79–88.
DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.74.11.008>

DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.74.11.008>

UDC 616.72-003.93-053.2+616-056.75

Clinical and genetic aspects of deficiency rickets

Yury S. Sergeev¹, Natalia N. Smirnova²,
Vadim G. Arsentev¹, Elena S. Antsiferova¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Deficiency rickets, despite the successes in its prevention and treatment, remains a pressing problem for pediatrics and health care. Until now, there is uncertainty in the choice of prophylactic and therapeutic doses of vitamin D. It is due to the fact that there is individual, constitutionally determined differences both in the predisposition to the development of the disease and in the individual degree of the body's response to the vitamin preparation. Genomic characteristics of the body play a significant role in such individual differences. The review presents an analysis of modern literature devoted to the influence of genetic factors on the formation of individual predisposition to the development of deficiency rickets, as well as sensitivity to vitamin D preparations. For this purpose, a search was made in electronic databases for publications that meet the modern requirements of evidence-based medicine. Both traditional approaches (family and twin analysis) and the latest methods — genome-wide screening (GWAS) with the identification of genetic polymorphisms, as well as the detection of epigenetic markers, have proven the relationship between the genetic cause and the functioning of the main modulators of bone metabolism, as well as with the characteristics of the course of deficiency rickets. However, the number of publications investigating the direct relationship of genetic markers with the clinical aspects of deficiency rickets was limited. The genetic component plays a significant role in the formation of the main modulators of calcium and phosphorus metabolism. However, the degree of its influence on the occurrence of deficiency rickets has not yet been clearly quantified.

Keywords: deficiency rickets, bone metabolism modulators, twins, genome-wide screening, gene polymorphisms, epigenetic

To cite this article

Sergeev YuS, Smirnova NN, Arsentev VG, Antsiferova ES. Clinical and genetic aspects of deficiency rickets. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):79–88. DOI: <https://doi.org/> <https://doi.org/10.56871/PED.2025.74.11.008>

ВВЕДЕНИЕ

Дефицитный (в зарубежной литературе: пищевой, алиментарный) рахит до настоящего времени является актуальной и социально значимой проблемой для мировой, отечественной педиатрии, а также системы здравоохранения. Не представляя непосредственной угрозы жизни ребенка, за исключением возможных эпизодов гипокальциемических судорог, рахит может привести к стойким костным деформациям, нередко требующим ортопедической коррекции. Кроме того, дефицит витамина D (кальциферолов) и свойственные для него метаболические нарушения отражаются на развитии ребенка как психомоторном, так и физическом, снижают устойчивость организма к различным заболеваниям, способствуют хронизации болезней, что в конечном счете сказывается на качестве жизни не только ребенка, но и взрослого человека в будущем, формировании его как личности. Длительное время считалось, что рахит имеет экзогенную природу и развивается вследствие воздействия на организм ребенка неправильного питания, недостаточного ухода, неблагоприятных климатических условий и социально-культурных факторов. После открытия и создания препаратов витамина D, выяснения роли солнечных лучей для синтеза его эндогенной формы появилась, казалась бы, уникальная возможность предупреждать развитие рахита и полностью излечивать от него. Действительно, в профилактике и лечении рахита у детей раннего возраста в XX веке были достигнуты значительные успехи. Однако со временем выяснилось, что не все случаи рахита проявляют должную чувствительность к препаратам витамина D и ультрафиолетовым лучам как естественного, так и искусственного происхождения. Оказалось, что существуют устойчивые формы рахита, развитие которых не зависело от профилактического влияния различных факторов, а полного выздоровления от лечения препаратами витамина D не наступало. Было установлено, что эти «биологические», а не «социальные» формы рахита часто имеют генетическую природу, а их наследование соответствует менделевским закономерностям. Кроме того, в ряде случаев в развитии дефицитного (приобретенного) рахита, помимо нехватки кальциферолов, большую роль может играть недостаток поступления кальция и фосфора с пищей, что особенно актуально для недоношенных, а также детей из регионов, где преобладает вегетарианское питание (Африка, юг Азии) [30].

На протяжении всей истории изучения проблемы дефицитного рахита исследователи и практические врачи обращали внимание на факт, что, помимо роли внешней среды, влияния социального характера в возникновении данной патологии имеет значение и индивидуальная (конституциональная) предрасположенность к ее развитию. Так, при равных неблагоприятных условиях заболевание у одного ребенка развивалось, а у другого нет. В качестве аргументов приводились также факты различной подверженности к возникновению рахита у детей из одних семей при равном воздействии на них отрицательных факторов. Оказалось, что дефицитный рахит имеет явные черты бо-

лезни с наследственной предрасположенностью. Данные, полученные в последнее время, демонстрируют, что в формировании этой предрасположенности участвуют многие генетические факторы, которые определяют индивидуальную чувствительность к развитию дефицита витамина D и (или) кальция, влияют на вероятность развития дефицитного рахита у конкретного ребенка [31]. Эти доказательства были получены с помощью множества различных методов, от традиционных генетических исследований до методов геномного секвенирования нового поколения. Кроме того, продемонстрировано влияние на определенные гены, участвующие в метаболизме костной ткани, и эпигенетических маркеров (метильных групп, молекул РНК). Эпигеномные влияния также оказывают существенное влияние на формирование предрасположенности к рахиту и индивидуальной чувствительности к витамину D [15, 26].

ВАРИАНТЫ РАХИТА

Рахит — это гетерогенная патология, включающая в себя как дефицитные (многофакторные) формы, так и наследственные (моногенные) клинические варианты. В настоящее время известно более 20 моногенных и полигенных (многофакторных) причин рахита, встречающегося преимущественно у детей грудного и раннего возраста и имеющего схожую фенотипическую картину, обусловленную дефектом пластинчатого хряща [11, 13, 17–19]. Нарушение этого хряща происходит из-за недостаточной минерализации остеоида вследствие гипокальциемии или гипопосфатемии. И поэтому традиционно всю эту неоднородную по происхождению патологию по показателю первичной роли в нарушении метаболизма делят на две группы: кальципеническую и фосфопеническую. К первой группе относят варианты рахита, обусловленные первичной ролью гипокальциемии в возникновении метаболических нарушений. К ним относятся: витамин D-дефицитный рахит, в том числе с недостаточным поступлением кальция, а также зависимые формы, имеющие моногенную природу. Последние в настоящее время представлены пятью рецессивно наследуемыми формами, обусловленными ферментными дефектами, приводящими к нарушению цепи метаболизма витамина D и неэффективности кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), либо кодирования внутриклеточного рецептора витамина D (VDR). Указанные формы, обозначаемые как 1A, 1B, 2A, 2B и 3, подробно описаны в каталоге генов человека и генетических нарушений (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), а также в обзорных публикациях [5, 18, 19]. Гипофосфатемический (фосфопенический, резистентный, тубулопатический) рахит также представлен группой моногенных заболеваний с различной наследуемостью, фенотип которых обусловлен первичной гипопосфатемией, приводящей к нарушению костного метаболизма. Эти варианты также досконально представлены в вышеуказанных источниках. Кроме того, фосфопенический рахит может быть вызван недостаточным поступлением фосфора с пищей, что случается у недоношенных детей при неправильном их

кормлении. В последнее время стало очевидным, что рахит может быть следствием различных причин, включая мутации, непосредственно влияющие на гены, участвующие в регуляции фосфорно-кальциевого метаболизма. Основанием для развития заболевания могут явиться приобретенные тубулопатии и заболевания печени, приводящие к нарушению обмена веществ, а также ряд других факторов, в том числе ятрогенного происхождения (прием противосудорожных препаратов, рифампицина, глюкокортикостероидов и пр.). Согласно современным представлениям, дефицитный рахит — это заболевание, в основе которого лежат нарушения дифференцировки хондроцитов, минерализации эпифизарных зон роста и остеонной ткани, вызванных дефицитом витамина D и (или) недостаточным поступлением кальция [3, 25].

Данный обзор содержит анализ существующих публикаций, посвященных влиянию генетических факторов на возникновение дефицитного рахита.

Для отбора публикаций использована стандартная стратегия поиска в научных электронных базах: Medline, Google Scholar (Академия Google), Web of Science и Elibrary.ru. Обнаружение и отбор литературных источников проводился также на сайтах организаций, учреждений, сообществ, участвующих в разработке рекомендаций, анализирующих текущую литературу и составляющих систематические обзоры, в частности, в доступной (открытой) части Кокрейновской библиотеки. Отбирались, прежде всего, качественные клинические исследования, по своему методическому уровню отвечающие современным требованиям и критериям доказательности полученных результатов [1]. Приоритет отдавался отдельным рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ), результатам систематических обзоров, метаанализов, публикациям Кокрейновского сотрудничества. Анализу подверглись также руководства и межнациональные клинические рекомендации, структура которых отвечала современным требованиям доказательной медицины [18, 19, 25].

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ФАКТОРА В РАЗВИТИИ ДЕФИЦИТНОГО РАХИТА

Нынешнее понимание лежащего в основе генетического вклада в развитие дефицитного рахита было определено благодаря традиционным подходам (близнецовым и методом семейного сцепления) и современной методологии исследования генов-кандидатов и полногеномных ассоциаций (GWAS) [15, 16, 26]. Необходимо отметить, что до настоящего времени существует ограниченное количество работ с использованием перечисленных методик, которые позволили бы непосредственно количественно оценить вклад генетического влияния в возникновение дефицитного рахита. Имеющиеся публикации посвящены в основном изучению генетического влияния на различные факторы, которые могут играть потенциальную этиопатогенетическую роль в возникновении дефицитного рахита. К этим предикторам относят метаболиты кальциферола, такие как 25(OH)D (гид-

роксикальциферол, кальцитриол) и 1,25(OH)₂D (дигидроксикальциферол, кальцитриол), рецептор витамина D (VDR) и белки, связывающие метаболиты витамина D (VDBP).

Метаболиты кальциферола

Наиболее изучаемым с генетической точки зрения в последнее время явился 25(OH)D. Этот метаболит, в отличие от 1,25(OH)₂D, характеризуется относительной стабильностью, период его полураспада исчисляется неделями, тогда как кальцитриол — часами, что создает сложности в оценке статуса витамина D по самому активному метаболиту в силу его нестабильности. Интерес к изучению этих метаболитов в мире не случаен и не сводится только к анализу их роли в регуляции обмена костной системы. Практически повсеместная клеточная экспрессия рецептора VDR позволяет предполагать многочисленные механизмы, регулируемые витамином D. Активный метаболит витамина D, связываясь с этим рецептором, способен экспрессировать либо репрессировать множество других генов, в том числе кодирующих белки, участвующие в регуляции многих функций организма, включая иммунную систему [7, 12, 20]. По некоторым оценкам, до 1250 генов прямо или косвенно регулируются 1,25(OH)₂D [25]. По другим подсчетам, примерно 3% генома человека регулируется прямо или косвенно системой витамина D [27]. Впервые лабораторная возможность количественно определять 25(OH)D в сыворотке крови появилась еще в 70-х годах XX века. Методика совершенствовалась, унифицировалась, и в настоящее время в лабораториях мира обычно определяют суммарную величину кальцитриолов (D₂ и D₃), по которой принято оценивать витаминный статус индивида и популяций в целом. Вместе с тем надо учитывать, что данное соединение, являясь легко идентифицированным, не выполняет главной функциональной роли, влияющей на гомеостаз кальция. Известно, что биологическая активность 1,25(OH)₂D примерно в 1000 раз выше, чем у своего предшественника. Тем не менее в 2016 году Глобальным консенсусом по профилактике и лечению пищевого рахита было рекомендовано ранжирование статуса кальциферола по величине кальцитриола в сыворотке крови [25]: достаточный (>50 нмоль/л), недостаточный (30–50 нмоль/л) и дефицитный (<30 нмоль/л). Эти критерии приняты и в нашей стране. Первое масштабное близнецовое исследование было проведено английскими авторами среди 1068 пар взрослых близнецов (384 монозиготных и 684 дизиготных пар), преимущественно женского пола [21]. Авторы установили, что наследуемость для 25(OH)D у европеоидов составила в среднем 0,43, а для 1,25(OH)₂D — 0,65. Работа, проведенная среди 226 китайских пар здоровых близнецов подросткового возраста, продемонстрировала наследуемость для 25(OH)D в среднем равную 0,69 [8]. В обзорах, опубликованных в последнее время, приводятся данные близнецовых и семейных исследований среди представителей различных национальностей и регионов как для кальцитриола, так и кальцитриола [16, 26]. Представленные в этих обзорах цифры варьируют

для $25(\text{OH})_2\text{D}$ от 0,23 до 0,80, а для $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ — в интервале от 0,16 до 0,48. К сожалению, не существует исследований близнецов или семей, в которых бы изучалась наследственность пищевого рахита на основе биохимических или клинических проявлений заболевания. Тем не менее выявленные генетические влияния на уровни активных метаболитов кальциферола могут косвенно свидетельствовать в пользу присутствия генетической предрасположенности к развитию витамин D-дефицитного рахита.

Для понимания роли генетических факторов, определяющих уровни кальциферолов, с нашей точки зрения, важно напомнить о генах, прямо или косвенно влияющих на метаболизм витамина D. В разделе «Gene» поисковой системы PubMed электронной базы Medline приводятся сведения о 167 генах человека, которые способны оказывать влияние на его индивидуальный уровень $25(\text{OH})\text{D}^1$, 60 — на $1,25(\text{OH})_2\text{D}^2$, 98 генов определяют уровень паратгормона³, 346 — кодируют клеточный рецептор к кальцитриолу⁴, а 1087 — продукцию протеинов VDBP, связывающих и транспортирующих кальциферолы⁵. Наиболее «влиятельными» из них являются гены семейства CYP: CYP2R1 (кодируют 25-гидроксилазу), CYP27B1 (кодирует 1α -гидроксилазу), CYP24A1, CYP3A4 (кодируют цитохромы P45024A1, P4503A4, инактивирующие активные метаболиты D). К числу значимых генов, регулирующих продукцию эндогенных кальциферолов, относятся гены PTH, регулирующие продукцию паратгормона, а также PTH1R и PTH2R, кодирующие рецепторы к этому гормону. Кроме того, существенное влияние на концентрацию этих метаболитов оказывают полиморфизмы гена VDR, кодирующего рецептор витамина D с таким же наименованием (VDR). Немаловажную роль в регуляции метаболитов кальциферола играют гены GC, регулирующие продукцию протеинов VDBP [5, 15, 16, 26].

Наши представления о возможной роли генетических влияний на возникновение дефицитного рахита расширились благодаря широко проводимым в последнее время полногеномным исследованиям ассоциаций (*genome-wide association studies* — GWAS). Данный метод, направленный на выявление полиморфизмов в геномах индивидов, устанавливает ассоциации «генотип–фенотип» у неродственных людей. Этот подход позволяет выявлять связь между полиморфизмами того или иного гена, обусловленными вариативностью только одного нуклеотида (Single nucleotide polymorphism, SNP). Такие SNP («снимы») могут вносить существенный вклад в популяционную и индивидуальную генетическую вариативность. Выявление этих полимор-

физмов в настоящее время широко применяется для изучения полигенной природы различных заболеваний, а также других признаков многофакторного происхождения [34]. До настоящего времени есть только единичные публикации по GWAS, посвященные непосредственной связи различных генетических полиморфизмов с дефицитным рахитом. Однако существуют много работ по идентификации SNP, влияющих на витамин D в сыворотке. В частности, продемонстрирована сильная ассоциация с $25(\text{OH})\text{D}$ во многих локусах генов GC, CYP2R1, CYP24A1 и ряда других [6, 16, 31]. В Британской работе собраны сведения и приводятся данные о 143 вариантах полиморфизмов, в том числе ранее установленных, в различных локусах, связанных с кальцидиолем [32]. Это исследование охватило 417 580 европейцев. Подробный обзор по результатам GWAS по метаболитам витамина D представлен и в публикации других авторов [31]. Большая группа исследователей из разных стран опубликовала результаты выявления с помощью GWAS новых SNP в разных генах (GC, CYP2R1, CYP24A1 и др.) у 79 366 европейских жителей [22]. Совокупный генетический вклад этих полиморфизмов в уровень $25(\text{OH})\text{D}$ ими оценен, как равный 7,5%.

GWAS дополнил наши представления о возможной роли генома в развитии дефицитного рахита, выявив потенциальные SNP, влияющие на метаболизм кальциферолов. Хотя GWAS на данный момент идентифицировал большое количество SNP, связанных с уровнями витамина D, они суммарно составляют менее 20% общего генетического вклада, полученного близнецовым методом и семейной сегрегацией. Это может быть связано с тем, что большинство SNP, определяющих метаболизм витамина D и предрасположенность к развитию рахита, являются редкими, которые требуют для их обнаружения больших выборок [26]. Проводимые в настоящее время GWAS преимущественно сосредоточены на исследованиях статуса витамина D. Хотя количество $25(\text{OH})\text{D}$ важно для развития дефицитного рахита, оно может служить лишь косвенным признаком (индикатором) риска развития заболевания. В настоящее время нет возможности напрямую связать генотипы с вероятностью и характером течения дефицитного рахита. Однако последние работы могли бы рассмотреть взаимосвязь между клиническими и лабораторными особенностями рахита с выявленными ранее с помощью GWAS генетическими полиморфизмами.

На статус витамина D и развитие дефицитного рахита могут существенно влиять эпигенетические воздействия [15, 16]. Продemonстрировано, что эпигенетические модификации генов, связанных с витамином D, могут объяснить различия в уровне витамина D у индивидов и популяций в целом. Они могут быть также причиной дефицита витамина D [23]. По данным исследований, метилирование генов CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1 и VDR ответственно почти за 18% дисперсии (изменчивости) уровня витамина D в организме [9]. Изменение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке после приема витамина D варьирует у разных индивидов, что

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=Calcitriol> (дата обращения 07.05.2024).

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=parathyroid+hormone> (дата обращения 07.05.2024).

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=vdr> (дата обращения 08.05.2024).

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=GC> (дата обращения 08.05.2024).

⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=GC> (дата обращения 08.05.2024).

может быть обусловлено влиянием множества различных факторов [4, 16, 28]. К числу таких влияний относят и эпигенетические модификации генов. Совокупность этих факторов может определять до 50% индивидуальной вариабельности уровня 25(OH)D в сыворотке крови здорового человека [15]. Выявлена индивидуальная разница в генетически обусловленной реакции на добавки витамина D [10]. Лица с низкой реакцией более восприимчивы к дефициту витамина D, чем индивиды с высоким ответом. В этой связи постулируется необходимость вместо общих рекомендаций рассматривать возможность индивидуального подхода к приему добавок витамина D, основанного на индивидуальном оптимальном уровне витамина D. Отмечается, что этот показатель не связан с географическим расположением индивидов и не зависит от уровня 25(OH)D в сыворотке крови [10]. Авторы пришли к мнению, что оценка уровней витамина D в сыворотке крови, основанная на общих пороговых показателях, не может быть хорошим индикатором оптимального уровня витамина D для достижения желаемых эффектов. Таким образом, эпигенетическая модификация играет важную роль в регуляции уровня витамина D и в вариабельности реакции на витамин D. Эпигенетические изменения могут быть учтены, чтобы рекомендовать соответствующую дозировку добавок витамина D. Однако приведенные результаты по наследуемости метаболитов кальциферола имеют, как отмечают сами авторы публикаций, существенные ограничения, касающиеся, прежде всего, влияния на показатели этих форм витамина D в сыворотке крови многих факторов. Это касается, в первую очередь, метаболита 25(OH)D [4, 16, 28]. Вместе с тем эти трудно учитываемые интерференции могут сказываться на оценке доли геномного вклада в регуляции обмена кальциферола и развитие рахита.

Ген *VDR*

Данный ген кодирует рецептор витамина D, который играет существенную роль для эффективного действия витамина D в организме. Известно, что мутация этого гена с потерей его функции вызывает тяжелую форму зависимого рахита. В то же время показано, что различные полиморфизмы *VDR* связаны с индивидуальной чувствительностью к витамину D, а также с развитием дефицитного рахита [14, 30]. В частности, методом GWAS исследованы полиморфизмы генов *CYP2R1*, *CYP27B1*, *CYP24A1*, *VDR* и *GC* у больных 14–20-месячного возраста с верифицированным диагнозом дефицитного рахита, в том числе рентгенологически. Авторы проанализировали связь этих SNP с клиническими и метаболическими показателями рахита, сравнив с аналогичными характеристиками контрольной группы, не имеющей этих полиморфизмов [14]. Оказалось, что с проявлениями рахита значимо ассоциировались только некоторые полиморфизмы гена *VDR*. Авторы пришли к заключению, что в возникновении дефицитного рахита ведущую роль играют социальные причины. Однако биологические факторы в виде генетических модуляций, касающиеся, пре-

жде всего, полиморфизмов гена *VDR*, частично определяют предрасположенность к заболеванию и (или) тяжесть течения дефицитного рахита.

Гены белков, связывающих метаболиты витамина D (*GC*)

Эти гены регулируют продукцию протеинов (VDBP, GC-глобулинов), основная функция которых заключается в связывании и транспортировке метаболитов кальциферола. В ходе изучения этих белков оказалось, что VDBP являются многофункциональными белками, переносящими не только витамины D, но и жирные кислоты, которые участвуют в активации макрофагов и препятствуют деградации некоторых компонентов комплемента. Количество GC-глобулинов различно у разных индивидов. Поскольку «витамин D-статус» определяется по уровню кальцидиола в комплексе с GC-глобулинами, реальная обеспеченность индивида витамином D может существенно различаться. Это связано с тем, что основной белок-переносчик метаболитов витамина D продлевает период их циркуляции, но ингибирует их биологическую активность. Причем это касается как 25(OH)D, так и 1,25(OH)₂D. Таким образом, может оказаться, что индивид с высоким уровнем витамин D-связывающего белка может казаться вполне обеспеченным витамином, но реально иметь дефицит его активности [11]. К настоящему времени с помощью GWAS выявлены по крайней мере 13 вариантов полиморфизмов (SNP) генов *GC*, кодирующих эти белки, имеющие отношение к регуляции костного метаболизма [29, 33]. Выяснилось, что представители многих национальностей, являющиеся носителями некоторых полиморфизмов этого гена, имеют значительно более низкие уровни 25(OH)D в сыворотке. Было также обнаружено, что носители одного или нескольких аллелей *GC2* имеют значительно более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, а гомозиготы *GC2/GC2* с большей вероятностью будут отнесены к категории дефицитных по статусу витамина D. В одном исследовании детей было продемонстрировано, что несколько полиморфизмов *GC* были связаны с повышенной частотой дефицитного рахита [32].

Серия работ, выполненных с помощью различных методов, продемонстрировала потенциальную роль наследственного фактора в возникновении дефицитного рахита. Эта предрасположенность может быть обусловлена индивидуальными особенностями отдельных компонентов, являющимися модуляторами фосфорно-кальциевого обмена и потенциально участвующими в развитии заболевания. В обзоре представлены факты наличия индивидуальных различий в функционировании метаболитов витамина D, рецептора к нему, а также белков-переносчиков метаболитов кальциферола. В ряде работ показано, что такие различия могут быть обусловлены как однонуклеотидными полиморфизмами, так и эпигенетическими механизмами, возникающими в генах, кодирующих изученные модуляторы фосфорно-кальциевого обмена. Однако очевидно,

что «функциональный дефект» деятельности какого-либо патогенетического звена может быть недостаточным для развития многофакторного (гетерогенного) заболевания, каковым является дефицитный рахит. Достаточно проанализировать содержание 25(OH)D в сыворотке крови, по показателю которого принято судить о статусе витамина D в организме. Уровень этого метаболита зависит, помимо генетических и эпигенетических воздействий, как было продемонстрировано в данном обзоре, от многих других факторов. К их числу можно отнести: климатические условия проживания ребенка, сезонность, этническая принадлежность, характер питания, степень обеспеченности организма кальцием, предшествующей или проводимой в настоящее время специфической профилактики, наличие болезней органов пищеварения и другой фоновой патологии, а также других, порой трудно учитываемых обстоятельств [2, 4, 16, 24, 28]. Таким образом, концентрация этого метаболита в сыворотке крови — это результат сложного многофакторного взаимодействия. В этой связи Глобальный консенсус по профилактике и лечению пищевого (дефицитного) рахита не рекомендует использовать этот показатель для диагностики дефицитного рахита у детей без учета клинических характеристик [30].

В недавно опубликованном систематическом обзоре с метаанализом продемонстрировано, что показатели этого теста вариabельны, оценка индивидуальной «нормы» очень затруднительна, и пороговые значения 25(OH)D, при которых показана терапия препаратами витамина D, не определены [33]. Только у 62% больных с дефицитным рахитом уровень 25(OH)D был ниже 30 нмоль/л, т.е. дефицитным. У 20% больных значение кальцидиола было ≥ 50 нмоль/л, т.е. достаточным. При снижении концентрации этого метаболита от достаточного (50 нмоль/л) до дефицитного (30 нмоль/л) шанс развития рахита возрастал всего лишь в 2,5 раза. При адекватном потреблении кальция, характерном для европейских жителей, в том числе и для россиян, даже заведомо дефицитная сывороточная концентрация кальцидиола ≥ 28 нмоль/л свидетельствует о низком риске развития рахита [28].

В существующих и приведенных в обзоре работах явно не хватает исследований, посвященных изучению прямой связи между выявленными генетическими полиморфизмами и эпигенетическими модификациями с клиническими, биохимическими и рентгенологическими характеристиками дефицитного рахита. Несмотря на этот факт, ранее бытующее представление о дефицитном рахите как однофакторном заболевании, возникающем исключительно в связи с недостатком витамина D и (или) кальция, в настоящее время требует пересмотра. Появилось научное подтверждение давних наблюдений клиницистов о существовании конституциональной предрасположенности к развитию дефицитного рахита. Материалы рассмотренных в обзоре публикаций свидетельствуют в пользу многофакторности происхождения дефицитного рахита, роль генетического и эпигенетических влияний занимает определенное место

в этиопатогенезе данной формы патологии. Вместе с тем, исходя из имеющейся в настоящее время информации и клинических наблюдений, можно предполагать, что роль наследственного фактора в возникновении дефицитного рахита не столь значительна, как при некоторых других заболеваниях с наследственной предрасположенностью, например, как при целиакии, болезни Крона или аллергической патологии. По этой причине характерные для заболеваний полигенной природы выраженная гетерогенность и клинический полиморфизм [3] не столь ярко представлены при дефицитном рахите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализированные публикации свидетельствуют о несомненном влиянии генетических полиморфизмов и эпигенетических модуляций на деятельность генов, кодирующих важные регуляторы фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма, прежде всего в функционировании оси «паратгормон — 1α -гидроксилаза — $1,25$ (OH) $_2$ D — рецептор витамина D». Однако имеющиеся факты позволяют лишь косвенно оценивать генетический вклад в развитие дефицитного рахита. Для точной и убедительной оценки роли наследственного фактора требуются масштабные исследования, направленные на изучение непосредственной связи «генотип–фенотип», т.е. между различными генетическими полиморфизмами, эпигенетическими маркерами с различными клиническими, лабораторными характеристиками рахита, включая оценку эффективности разных терапевтических подходов. Одним из практических выходов из таких исследований должны быть рекомендации по выбору индивидуальной профилактической, а также терапевтической дозы препаратов витамина D.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

- Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
- Кириченко Н.Н., Закревский В.В., Коновалова И.А., Сметанин А.В., Дарьина Н.И., Плахотская Ж.В. Лабораторная оценка витаминной обеспеченности организма военнослужащих в Арктической зоне Российской Федерации. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018;4(64):86–89.
- Сергеев Ю.С. Клинический диагноз в педиатрии (формулировки, классификации): руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
- Сергеев Ю.С., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П., Анциферова Е.С. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста. Реалии сегодняшнего дня. Педиатр. 2021;12(6):5–14.
- Acar S., Demir K., Shi Y. Genetic Causes of Rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(Suppl 2):88–105.
- Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R., Simon K.C., McCullough M.L. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. Hum Mol Genet. 2010;19(13):2739–45.
- Antonucci R., Locci C., Clemente M.G., Chicconi E., Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018;31(3):247–260.
- Arguelles L.M., Langman C.B., Ariza A.J., Ali F.N., Dilley K. et al. Heritability and environmental factors affecting vitamin D status in rural Chinese adolescent twins. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3273–81.
- Beckett E.L., Duesing K., Martin C., Jones P., Furst J. et al. Relationship between methylation status of vitamin D-related genes, vitamin D levels, and methyl-donor biochemistry. J Nutr Intermediary Metabolism. 2016; 6:8–15. Доступен по: <https://daneshyari.com/article/preview/2688592.pdf> (дата обращения 08.05.2024 г.).
- Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;175:12–17.
- Carpenter T.O., Shaw N.J., Portale A.A., Ward L.M., Abrams S.A. et al. Rickets. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17101.
- Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev. 2016;96(1):365–408.
- Dahash B.A., Sankararaman S. Rickets. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- El Kholy M., Elsedfy H., Fernández-Cancio M., Hamza R.T., Amr N.H. et al. Nutritional rickets: vitamin D, calcium, and the genetic make-up. Pediatr Res. 2017;81(2):356–363.
- Forouhari A., Heidari-Beni M., Veisi S., Poursafa P., Kelishadi R. Effect of epigenetics on vitamin D levels: a systematic review until December 2020. Arch Public Health. 2023;81(1):106.
- Giustina A., Bilezikian J.P., Adler R.A., Banfi G., Bikle D.D. et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens and hows. Endocr Rev. 2024;bnae009.
- Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. Histochem Cell Biol. 2018;149(4):305–312.
- Haffner D., Leifheit-Nestler M., Grund A., Schnabel D. Rickets guidance: part I — diagnostic workup. Pediatr Nephrol. 2022;37(9):2013–36.
- Haffner D., Leifheit-Nestler M., Grund A., Schnabel D. Rickets guidance: part II — management. Pediatr Nephrol. 2022;37(10):2289–2302.
- Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D₃ supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. PLoS One. 2013;8(3):e58725.
- Hunter D., De Lange M., Snieder H., MacGregor A.J., Swaminathan R. et al. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. J Bone Miner Res. 2001;16(2):371–8.
- Jiang X., O'Reilly P.F., Aschard H., Hsu Y.H., Richards J.B. et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. Nat Commun. 2018;9(1):260.
- Karlic H., Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. Clin Epigenetics. 2011;2(1):55–61.
- Krasniqi E., Boshnjaku A., Wagner K.H., Wessner B. Association between polymorphisms in vitamin D pathway-related genes, vitamin D status, muscle mass and function: a systematic review. Nutrients. 2021;13(9):3109.
- Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):394–415.
- Ogunmwonyi I., Adebajo A., Wilkinson J.M. The genetic and epigenetic contributions to the development of nutritional rickets. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1059034.
- Revez J.A., Lin T., Qiao Z., Xue A., Holtz Y. et al. Genome-wide association study identifies 143 loci associated with 25 hydroxyvitamin D concentration. Nat Commun. 2020;11(1):1647.
- Rios-Leyvraz M., Thacher T.D., Dabas A., Elsedfy H.H., Baroncelli G.I., Cashman K.D. Serum 25-hydroxyvitamin D threshold and risk of rickets in young children: a systematic review and individual participant data meta-analysis to inform the development of dietary requirements for vitamin D. Eur J Nutr. 2024;63(3):673–695.
- Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., de Vries J., Okada Y. et al. Genome-wide association studies. Nat Rev Methods Primers. 2021;59:1–21. Доступен по: <https://www.nature.com/articles/s43586-021-00056-9> (дата обращения 08.05.2024).
- Usategui-Martín R., De Luis-Román D.A., Fernández-Gómez J.M., Ruiz-Mambrilla M., Pérez-Castrillón J.L. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2022;15;14(2):360.
- Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., Kestenbaum B., van Meurs J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. Lancet. 2010; 376:180–8.
- Zhang Y., Yang S., Liu Y., Ren L. Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children. BMC Med Genet. 2013;14:101.
- Zhou J.C., Zhu Y., Gong C., Liang X., Zhou X., Xu Y., Lyu D. et al. The GC2 haplotype of the vitamin D binding protein is a risk factor for a low plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in a Han Chinese population. Nutr Metab (Lond). 2019;16:5.

REFERENCES

1. Grinhal'h T. Fundamentals of evidence-based medicine] Per. s angl. 5-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2024. (In Russian).
2. Kirichenko N.N., Zakrevskij V.V., Konovalova I.A., Smetanin A.V., Dar'ina N.I., Plahotskaya Zh.V. Laboratory assessment of the vitamin supply of the body of military personnel in the Arctic zone of the Russian Federation. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2018;4(64):86–89. (In Russian).
3. Sergeev Yu.S. Clinical diagnosis in pediatrics (formulations, classifications): a guide for doctors. 2-e izd., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russian).
4. Sergeev Yu.S., Arsentev V.G., Shabalov N.P., Anciferova E.S. Vitamin D deficiency in young children. The realities of today. *Pediatr*. 2021;12(6):5–14. (In Russian).
5. Acar S., Demir K., Shi Y. Genetic Causes of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):88–105.
6. Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R., Simon K.C., McCullough M.L. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet*. 2010;19(13):2739–45.
7. Antonucci R., Locci C., Clemente M.G., Chicconi E., Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(3):247–260.
8. Arguelles L.M., Langman C.B., Ariza A.J., Ali F.N., Dilley K. et al. Heritability and environmental factors affecting vitamin D status in rural Chinese adolescent twins. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3273–81.
9. Beckett E.L., Duesing K., Martin C., Jones P., Furst J. et al. Relationship between methylation status of vitamin D-related genes, vitamin D levels, and methyl-donor biochemistry. *J Nutr Intermediary Metabolism*. 2016; 6:8–15. Available at: <https://daneshyari.com/article/preview/2688592.pdf> (accessed: 08.05.2024).
10. Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:12–17.
11. Carpenter T.O., Shaw N.J., Portale A.A., Ward L.M., Abrams S.A. et al. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17101.
12. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365–408.
13. Dahash B.A., Sankararaman S. Rickets. 2023. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. El Kholy M., Elsedfy H., Fernández-Cancio M., Hamza R.T., Amr N.H. et al. Nutritional rickets: vitamin D, calcium, and the genetic make-up. *Pediatr Res*. 2017;81(2):356–363.
15. Forouhari A., Heidari-Beni M., Veisi S., Poursafa P., Kelishadi R. Effect of epigenetics on vitamin D levels: a systematic review until December 2020. *Arch Public Health*. 2023;81(1):106.
16. Giustina A., Bilezikian J.P., Adler R.A., Banfi G., Bikle D.D. et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens and hows. *Endocr Rev*. 2024;bnae009.
17. Goltzman D. Functions of vitamin D in bone. *Histochem Cell Biol*. 2018;149(4):305–312.
18. Haffner D., Leifheit-Nestler M., Grund A., Schnabel D. Rickets guidance: part I —diagnostic workup. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(9):2013–36.
19. Haffner D., Leifheit-Nestler M., Grund A., Schnabel D. Rickets guidance: part II — management. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(10):2289–2302.
20. Hossein-nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D₃ supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(3):e58725.
21. Hunter D., De Lange M., Snieder H., MacGregor A.J., Swaminathan R. et al. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res*. 2001;16(2):371–8.
22. Jiang X., O'Reilly P.F., Aschard H., Hsu Y.H., Richards J.B. et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nat Commun*. 2018;9(1):260.
23. Karlic H., Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics*. 2011;2(1):55–61.
24. Krasniqi E., Boshnjaku A., Wagner K.H., Wessner B. Association between polymorphisms in vitamin D pathway-related genes, vitamin D status, muscle mass and function: a systematic review. *Nutrients*. 2021;13(9):3109.
25. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415.
26. Ogunmwonyi I., Adebajo A., Wilkinson J.M. The genetic and epigenetic contributions to the development of nutritional rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1059034.
27. Revez J.A., Lin T., Qiao Z., Xue A., Holtz Y. et al. Genome-wide association study identifies 143 loci associated with 25 hydroxyvitamin D concentration. *Nat Commun*. 2020;11(1):1647.
28. Rios-Leyvraz M., Thacher T.D., Dabas A., Elsedfy H.H., Baronceli G.I., Cashman K.D. Serum 25-hydroxyvitamin D threshold and risk of rickets in young children: a systematic review and individual participant data meta-analysis to inform the development of dietary requirements for vitamin D. *Eur J Nutr*. 2024;63(3):673–695.
29. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., de Vries J., Okada Y. et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers*. 2021;59:1–21. Available at: <https://www.nature.com/articles/s43586-021-00056-9> (accessed: 08.05.2024).
30. Usategui-Martín R., De Luis-Román D.A., Fernández-Gómez J.M., Ruiz-Mambrilla M., Pérez-Castrillón J.L. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022;15;14(2):360.
31. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., Kestenbaum B., van Meurs J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010; 376:180–8.
32. Zhang Y., Yang S., Liu Y., Ren L. Relationship between polymorphisms in vitamin D metabolism-related genes and the risk of rickets in Han Chinese children. *BMC Med Genet*. 2013;14:101.
33. Zhou J.C., Zhu Y., Gong C., Liang X., Zhou X., Xu Y., Lyu D. et al. The GC2 haplotype of the vitamin D binding protein is a risk factor for a low plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in a Han Chinese population. *Nutr Metab (Lond)*. 2019;16:5.

ОБ АВТОРАХ

Юрий Степанович Сергеев, канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0463-3027; eLibrary SPIN: 1498-1600; e-mail: uriysergeev@yandex.ru

Наталья Николаевна Смирнова, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 4518-0640; e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

* **Вадим Геннадиевич Арсентьев**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: rainman63@mail.ru

Елена Спиридоновна Анциферова, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры детских болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0006-0278-7937; eLibrary SPIN: 7142-4620; e-mail: elena.ants3@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Yury S. Sergeev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Children's Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0463-3027; eLibrary SPIN: 1498-1600; e-mail: uriysergeev@yandex.ru

Natalia N. Smirnova, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, State Budget Educational Institution "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation; Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 4518-0640; e-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

* **Vadim G. Arsentev**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Federal State Budgetary Military Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation; address: 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-3135-0412; eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: rainman63@mail.ru

Elena S. Antsiferova, MD, PhD, Senior teacher, Federal State Budgetary Military Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation; ORCID: 0009-0006-0278-7937; eLibrary SPIN: 7142-4620; e-mail: elena.ants3@gmail.com

Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 1: первая фаза биотрансформации

В.А. Кашуро^{1, 2, 3}, В.К. Козлов^{3, 4}, Е.Г. Батоцыренова^{1, 4}, А.Г. Васильев¹,
Е.Н. Красникова¹, Т.Ю. Крецер¹, И.А. Сраго¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

На протяжении жизни человек подвергается интенсивному воздействию различных веществ, используемых в промышленности, красителей, сельскохозяйственных ядохимикатов, растворителей, моющих средств, пищевых добавок. Широко и зачастую неоправданно используются лекарственные препараты. Большая часть этих веществ, воздействуя на организм, может индуцировать не только активационный ответ иммунной системы, но и оказывать депрессивное влияние на иммунитет в целом. Таким образом, иммунотоксиканты — это химические соединения, относящиеся к ксенобиотикам, значимо изменяющие тот или иной параметр иммунореактивности или же одну или несколько иммунных функций, что оказывает неблагоприятный эффект на организм и может клинически проявиться синдромами иммунопатологии. В организме человека иммунотоксиканты, как и любые другие ксенобиотики, подвергаются различным биохимическим превращениям с целью их обезвреживания и выведения из организма. Биотрансформация и метаболизм иммунотоксикантов является сложным и многостадийным процессом. Данный обзор посвящен первой фазе биотрансформации ксенобиотиков, которая направлена на образование гидрофильных соединений, вступающих в другие метаболические превращения и выводящихся из организма экскреторными органами. Подробно описаны ферментные системы микросомального и немикросомального происхождения, осуществляющие реакции первой фазы биотрансформации. Обобщены известные данные по локализации различных изоформ ферментов и их субстратной специфичности. Представлены некоторые реактивные продукты первой фазы биотрансформации ксенобиотиков, которые могут быть токсичны для клеток, так как многие из них являются свободными радикалами. Некоторые реакционноспособные метаболиты способны к ковалентному связыванию с макромолекулами организма — аутоантигенами, что модифицирует их антигенную специфичность, создавая условия для аутосенситизации и включения классических механизмов иммунореактивности. Другие же способны, активируя клетки естественной резистентности, вовлекать в ответ на эти соединения неспецифические (доиммунные) механизмы иммунореактивности, в частности активировать механизмы воспалительного ответа, включая его гиперсенситизационный (аллергический) тип. Таким образом, нарушение реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков является основным фактором развития многих заболеваний химического генеза, включая некоторые нозологические формы аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: ксенобиотики, биотрансформация, первая фаза, иммунотоксиканты

Как цитировать

Кашуро В.А., Козлов В.К., Батоцыренова Е.Г., Васильев А.Г., Красникова Е.Н., Крецер Т.Ю., Сраго И.А. Принципы функционирования системы метаболизма иммунотоксикантов. Часть 1: первая фаза биотрансформации. *Педиатр*. 2025;16(2):89–104. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.41.52.009>

Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 1: the first phase of biotransformation

Vadim A. Kashuro^{1, 2, 3}, Victor K. Kozlov^{3, 4}, Ekaterina G. Batotsyrenova^{1, 4}, Andrey G. Vasiliev¹, Elena N. Krasnikova¹, Tatyana Yu. Kretser¹, Igor A. Srago¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Throughout life, a person is exposed to intense exposure to various substances used in industry, dyes, agricultural pesticides, solvents, detergents, and food additives. Medicines are widely and often unjustifiably used. A large proportion of these substances, acting on the organism, can induce not only an activation response of the immune system, but also have a depressive effect on the immune system as a whole. Thus, immunotoxicants are chemical compounds related to xenobiotics that significantly change one or another parameter of immunoreactivity or one or more immune functions, which has an adverse effect on the body and can be clinically manifested by immunopathology syndromes. In the human organism, immunotoxicants, like any other xenobiotics, undergo various biochemical transformations in order to neutralize them and remove them from the organism. Biotransformation and metabolism of immunotoxicants is a complex and multistage process. This part of the review is devoted to the first stage of biotransformation of xenobiotics, which is aimed at the formation of hydrophilic compounds that enter into other metabolic transformations and are excreted from the body by excretory organs. Enzyme systems of microsomal and non-microsomal origin that carry out biotransformation phase 1 reactions are described in detail. The known data on the localization of various isoforms of enzymes and their substrate specificity are summarized. Some reactive products of the first phase of xenobiotic biotransformation are presented, which can be toxic to cells, since many of them are free radicals. Some reactive metabolites are capable of covalent binding to macromolecules of the organism — autoantigens, which modifies their antigenic specificity, creating conditions for autosensitization and the inclusion of classical mechanisms of immunoreactivity. Others are able, by activating cells of natural resistance, to involve non-specific (preimmune) mechanisms of immunoreactivity in response to these compounds, in particular, to activate the mechanisms of the inflammatory response, including its hypersensitivity (allergic) type. Thus, disruption of the reactions of the first phase of xenobiotic biotransformation is the main factor in the development of many diseases of chemical origin, including some nosological forms of autoimmune pathology.

Keywords: xenobiotics, biotransformation, first phase, immunotoxicants

To cite this article

Kashuro VA, Kozlov VK, Batotsyrenova EG, Vasiliev AG, Krasnikova EN, Kretser TYu, Srago IA. Principles of functioning of the immunotoxicant metabolism system. Part 1: the first phase of biotransformation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):89–104. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.41.52.009>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Биотрансформация иммунотоксикантов, как и любых других ксенобиотиков, происходящая с помощью специальных ферментных систем, направлена на подготовку ксенобиотика к элиминации из организма [27, 28, 37]. По месту локализации различают микросомальные (с участием монооксигеназ) и немикросомальные (с участием цитозольных, митохондриальных и других ферментов) механизмы биотрансформации ксенобиотиков.

Биотрансформация ксенобиотиков включает две основные фазы. Первая фаза — это метаболические реакции превращения токсикантов в более полярные метаболиты, происходящее в основном с помощью микросомальных ферментов монооксигеназной системы. Вторая фаза включает реакции конъюгации (химическое взаимодействие токсиканта с аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами, а также с другими эндогенными реакционноспособными соединениями), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки. Эти реакции направлены на образование гидрофильных соединений, которые хорошо вовлекаются в другие метаболические превращения и выводятся из организма экскреторными органами. Ферменты второй фазы также отвечают за антимутагенные и антиканцерогенные свойства метаболических систем детоксикации. Кроме того, в настоящее время дополнительно выделяют третью фазу биотрансформации, направленную на выведение ксенобиотиков из организма.

Метаболизм ксенобиотиков в основном происходит в клетках печени, однако и внепеченочные ткани, в том числе клетки иммунной системы, обладают способностью участвовать в метаболизме химических соединений. Хотя метаболические возможности внепеченочных тканей существенно ниже, чем у паренхимы печени, метаболическая активация ксенобиотиков в потенциально целевых тканях, таких как селезенка или лимфоидные образования иммунной системы, может играть решающую роль в появлении иммунотоксичных метаболитов.

Метаболическая активация ксенобиотиков в клетках иммунной системы, при которой образуются их химически активные электрофильные метаболиты, имеет следствием последующее взаимодействие этих метаболитов с нуклеофильными сайтами-мишенями молекул ДНК, РНК и белков, что приводит к их антигенной модификации. Тем самым создаются условия для включения механизмов иммунного ответа для поддержания антигенного гомеостаза в клетках [14]. Ферментными системами метаболизма ксенобиотиков обладают в том числе и иммунореактивные клетки периферической крови представителей многих биологических видов и человека, в частности, наличие индуцибельной арилуглеводородной гидроксилазы идентифицировано в моноцитах, а оксидаз системы цитохрома P450 — в лимфоцитах [38]. Воздействие экологических загрязнителей приводит к повышению уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-1 β , CD14 и TNF α , что свидетельствует об увеличении экспрессии многих

воспалительных генов в процессе биотрансформации ксенобиотиков [30].

В некоторых случаях ферменты монооксигеназной системы могут участвовать в образовании более токсичных, чем исходные химические соединения, метаболитов, воздействующих в том числе и на иммунную систему. Например, микросомальное окисление цитостатика циклофосфамида приводит к синтезу высокореакционноспособных продуктов, обладающих противоопухолевой и иммуносупрессорной активностью [9]. Образование реактивных метаболитов в ходе реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков и их дальнейшее ковалентное связывание с макромолекулами клеток также приводит к синтезу аутоантигенов и запуску иммунных механизмов аутореактивности [12, 15, 20, 38].

ФЕРМЕНТЫ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ИМУНОТОКСИКАНТОВ

Первая фаза биотрансформации иммунотоксикантов осуществляется главным образом с помощью большой группы ферментов семейства цитохрома P450 (CYP), отвечающих за метаболизм чужеродных органических соединений и лекарственных препаратов [19]. Этим ферментам свойствен ярко выраженный полиморфизм, и помимо осуществления метаболизма ксенобиотиков они принимают участие в метаболизме эндогенных биоактивных веществ — стероидных гормонов, простагландинов, катехоламинов, индолов, тироксина, жирных кислот, липидов и многих других эндогенных субстанций [43].

Другие ферментные системы не столь универсальны, как система цитохрома P450, но им также свойственна определенная (хотя и более узкая) специфичность. Кроме цитохрома P450 в реакциях первой фазы биотрансформации участвуют и другие энзимы: флавиносодержащие монооксигеназы (ФМО); простагландинсинтетазы — гидропероксидазы и другие пероксидазы; дегидрогеназы (алкоголь-дегидрогеназы; альдегиддегидрогеназы и т.д.); редуктазы (флавопротеинредуктаза); гидролазы (эпоксидгидролазы, эстеразы), амидазы и др. [26].

Ферменты микросомальной системы (микросомальные энзимы, микросомальные монооксигеназы) локализованы в основном в мембранах эндоплазматического ретикула гепатоцитов и занимают наиболее важное место в поддержании метаболического гомеостаза организма [2]. Микросомальные монооксигеназы формируют монооксигеназную систему (МОГС). Ферменты МОГС обнаружены в коже, легких, тонкой кишке и служат первыми барьерами для проникающих в организм токсикантов. Также микросомальные монооксигеназы найдены в почках, головном мозге, надпочечниках, гонадах и плаценте.

Монооксигеназная система отличается высокой мощностью и многообразием осуществляемых этой системой метаболических превращений широкого круга химических соединений [2]. Монооксигеназная система осуществляет:

1. Гидроксирование алифатических и ароматических углеводов (бензол, фенол, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)), барбитуратов. Гидроксирование по ароматическому кольцу приводит к образованию фенолов, гидроксирование по боковым цепям осуществляется по механизму альфа-окисления.
2. Окисление химических соединений по атомам азота и серы (аминазин, никотин, аминифлюорен). В результате окисления атома азота могут образовываться гидроксиламины, оксимы и N-оксиды. Окисление по атому серы приводит к образованию сульфоксидов.
3. Эпоксидирование химических соединений (ПАУ, бенз(а)пирена, нафталина). Эпоксиды, возникающие в процессе метаболизма, могут подвергаться неферментативному гидролизу с образованием нафтола либо, взаимодействуя с эпоксидгидролазой, превращаться в дигидродиол. В ходе биологического окисления ароматических углеводов в клетках инициируются свободно-радикальные процессы, образуются ареноксиды, формирующие ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, нуклеиновыми кислотами и т.д.) и активирующие перекисное окисление липидов клеточных мембран. Ареноксиды могут вызывать некроз клеток, а также являются канцерогенами.
4. Окислительное деалкилирование гетероатомов химических соединений (O-, N-, и S-деалкилирование). Легко протекает O- и S-деалкилирование (гидролиз сложных эфиров и тиоэфиров); труднее — N-деалкилирование аминов. N-деметилирование является основным способом метаболизма вторичных и третичных аминов с образованием в качестве конечных продуктов альдегида, а в случае широко используемого ракетного топлива гидразина — его метаболита 1,1-диметилгидразина.
5. Окислительное дезаминирование ксенобиотиков, в том числе лекарственных веществ.
6. Дегалогенирование галогенсодержащих пестицидов — гексахлорана, дихлордифенилтрихлорметилметана и др.
7. Восстановление нитро- (нитробензол) и азосоединений (азокрасители). Реакции восстановления протекают в эндоплазматическом ретикулеуме в присутствии никотинадениндинуклеотид фосфат (НАДФН)-зависимого флавопротеина и цитохрома P450.
8. Десульфирование серосодержащих химических соединений. Ферментативный процесс отщепления сероводорода или элементарной серы от органических соединений, в том числе с замещением серы кислородом, протекает при участии цитохрома P450.

Многие из этих реакций приводят к образованию реакционноспособных метаболитов, по химической структуре представляющих собой эпоксиды, хиноны, семихиноны, хинонимы и обладающих свойствами свободных радикалов со способностью ковалентно взаимодействовать с нуклеофильными центрами белков и образованием естественных конъюгированных антигенов.

Кроме монооксидазной ферментной системы печени, образование интермедиатов, способных при участии ферментов модифицировать белки, характерно для пероксидаз, ферментов, генерирующих супероксидный анион, тирозиназы, алкогольдегидрогеназы, нитроредуктазы [3].

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ СИСТЕМА ЦИТОХРОМА P450: УЧАСТИЕ В БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ЭНДОГЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Наиболее распространенной реакцией первой фазы биотрансформации ксенобиотиков является реакция окисления, в результате которой происходит гидроксирование ксенобиотика по типу монооксигеназной многофункциональной реакции путем восстановления до воды одного атома кислорода и присоединения второго атома кислорода к молекуле субстрата. Цитохром P450, НАДФН-цитохром P450 редуктаза и фосфолипиды биологических мембран, в которые встроены эти ферменты, образуют микросомальный монооксигеназный комплекс.

Для реакций микросомального окисления, протекающих при участии P450, необходим O_2 и достаточное количество НАДФН в среде. Молекулярный кислород активируется цитохромом P450 с помощью НАДФН при участии флавиносодержащего фермента НАДФН-цитохром P450 редуктазы. Донором электронов в превращениях субстратов, катализируемых этими ферментами, является НАДФН.

На рисунке 1 представлена схема микросомального окисления ксенобиотиков, которые выступают в качестве субстрата ферментативной реакции, при участии цитохрома P450.

Цитохром P450 представляет собой группу ферментов, которые осуществляют не только метаболизм токсичных соединений и лекарственных средств, но и участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, эйкозаноидов (тромбоксана A₂, простаглицина 12) [8]. От активности монооксигеназной системы зависит скорость образования гормонов коры надпочечников и других биоактивных веществ (БАВ), участвующих в регуляции иммунного ответа и воспаления. В частности, ферменты монооксигеназной системы могут модулировать выраженность регуляторной иммуносупрессии, осуществляемой глюкокортикоидами в ответ на стрессовое воздействие на организм токсичных ксенобиотиков. Активность цитохрома P450, являющегося гемопротеином, регулируется процессами синтеза гема, субстратами которого служат глицин, сукцинил-КоА и Fe^{2+} . Нарушение метаболизма гема, голодание, понижение соотношения НАДФН/НАДФ⁺ могут приводить к снижению активности монооксигеназной системы.

Цитохромы P450 млекопитающих представляют собой структурно и функционально различные изоферменты. В общей сложности известно более 1000 изоферментов. Их классификация, разработанная в 1987 году, основана на дивергентной эволюции и гомологии нуклеотид/аминокислотных

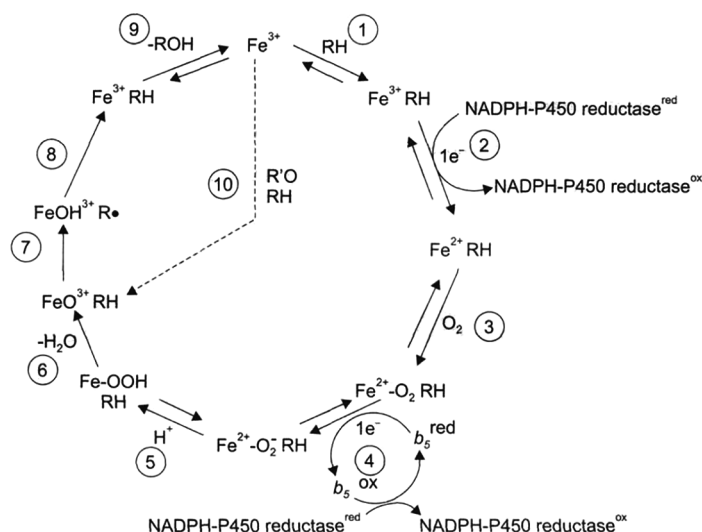


Рис. 1. Схема превращения ксенобиотика при участии цитохрома P450 [19]

Fig. 1. Scheme of xenobiotic transformation with the participation of cytochrome P450 [19]

последовательностей. Изоферменты CYP подразделяются на семейства и подсемейства. У человека выявлено 57 генов и более 59 псевдогенов системы цитохрома P450. Они подразделяются на 18 семейств и 43 подсемейства [42]. В семейства объединены изоферменты с идентичностью аминокислот более 40%, а в подсемейства — изоферменты с идентичностью аминокислот более 55%. Семейства CYP обозначаются CYP1, CYP2, CYP3 и т.д. Внутри семейств выделены подсемейства A, B, C, D, E. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером. Например, CYP2C19 — наименование 19-го по порядку цитохрома подсемейства «С», семейства «2».

Независимо от структуры и хромосомной локализации, цитохромы P450 подразделяют на конститутивные и индуцибельные. Конститутивные изоформы P450 постоянно продуцируются клетками, независимо от условий их пролиферации. В отличие от конститутивных форм, экспрессия индуцибельных ферментов подвержена влиянию химических соединений, которые могут подавлять или активировать гены цитохромов.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ И СУБСТРАТНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P450

Ферменты семейств CYP1, CYP2, CYP3 и CYP4, входящие в суперсемейство цитохрома P450, являются катализаторами широкого спектра метаболических реакций, причем один фермент часто способен метаболизировать несколько разнообразных химических соединений. Практически для всех цитохромов P450 известны специфические субстраты, что позволяет использовать их для выявления той или иной формы цитохрома P450 [23]. Кроме того, несколько ферментов P450 могут метаболизировать одно химическое соединение в различных местах молекулы. Одно и то же вещество может быть метаболизировано в одном месте различными ферментами P450 с различной скоростью ферментативной реакции. Некоторые ферменты P450, метаболизирующие ксенобиотики, проявляют активность к отдельным эндогенным субстратам (например, к арахидоновой

кислоте). Наиболее важными ферментами метаболизма проканцерогенов являются представители семейства 1 и 2.

Прямое отношение к метаболизму токсикантов и лекарств имеют шесть цитохромов P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4), которые катализируют 90% всех реакций окисления ксенобиотиков [13], а также CYP1A1, метаболизирующий ПАУ, нитрозамины и другие ксенобиотики. В таблице 1 представлены данные по локализации данных изоформ ферментов семейства CYP и их субстратной специфичности.

Подсемейство CYP1A состоит из двух изоферментов человека и других млекопитающих: CYP1A1 и CYP1A2. Они окисляют многие канцерогены с образованием активных метаболитов, способных связываться с нуклеофильными сайтами макромолекул клетки, приводить к различным патологическим процессам с иммунотоксикологическим компонентом (например, к канцерогенезу) [7]. Так известно, что CYP1A1 метаболически активизирует многие соединения, ассоциируемые с раком мочевого пузыря, часто встречающегося у работников производств химических красителей. Высокая концентрация ферментов CYP1A1 и CYP1A2 имеет место в легких курильщиков из-за индукции ПАУ, присутствующих в табачном дыме.

Механизм индукции CYP1A1 под влиянием ПАУ хорошо изучен. Проникнув в клетку, ПАУ соединяются с Ah-рецептором (aryl hydrocarbon receptor [AhR]) [40]. После этого образовавшийся комплекс ПАУ-Ah-рецептор при помощи другого белка (ARNT) проникает в ядро и стимулирует экспрессию гена CYP1A1, связываясь со специфическим дioxин-чувствительным участком гена. При этом в чувствительных клетках многократно увеличивается уровень мРНК и ферментативной активности ферментов подсемейства CYP1A. У курящих людей процессы индукции CYP1A1 протекают наиболее интенсивно, что приводит к биологической активации канцерогенов.

Изофермент CYP1A2 метаболизирует не только ПАУ, но ряд лекарственных препаратов (например, теофиллин, кофеин и др.). Биотрансформация гетероциклических аминов,

Таблица 1. Изоформы ферментов первой фазы биотрансформации ксенобиотиков [31, 39*]**Table 1.** Isoforms of enzymes of the first phase of xenobiotic biotransformation [31, 39*]

Изофермент / Isoforms	Локализация / Localization	Содержание изоформ в печени, % / Content of isoforms in the liver, %	Субстраты / Substrates
CYP1A1	Легкие, печень, лимфоциты, плацента / Lungs, liver, lymphocytes, placenta	<1	Этанол, полициклические ароматические углеводороды, нитрозамины / Ethanol, polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrosamines
CYP1A2	Печень, тонкая кишка, легкие / Liver, small intestine, lungs	2 (13*)	Лекарственные средства, стероиды, нитрозамины / Medical preparation, steroids, nitrosamines
CYP2C9	Печень, слизистая носа, желудок, сердце, тонкая кишка / Liver, nasal mucosa, stomach, heart, small intestine	10–20	Лекарственные средства, стероиды / Medical preparation, nitrosamines
CYP2C19	Печень, слизистая оболочка носа, сердце, тонкая кишка / Liver, nasal mucosa, heart, small intestine	1	Лекарственные средства, никотин / Medical preparation, nicotine
CYP2D6	Печень, легкие, тонкая кишка, сердце / Liver, lungs, small intestine, heart	30 (2,5*)	Лекарственные средства, нитрозамины, никотин / Medical preparation, nitrosamines, nicotine
CYP2E1	Печень, легкие, тонкая кишка / Liver, lungs, small intestine	7	Этанол, бензол, ацетон, лекарственные вещества / Ethanol, benzene, acetone, medical preparation
CYP3A4	Печень, слизистая оболочка носа, легкие, желудок, тонкая кишка / Liver, nasal mucosa, lungs, stomach, small intestine	40–55 (28*)	Лекарственные средства, стероиды, липиды / Medical preparation, steroids, lipids

* Литературный источник данных.

* Literary data source.

образование аддуктов с ДНК также связаны с CYP1A2. Максимальное содержание CYP1A2 обнаружено в печени. Молекулярными мишенями для канцерогенов являются белки, липиды, нуклеиновые кислоты. Метаболиты канцерогенов вызывают активацию протоонкогенов, инактивацию раковых супрессорных генов и повреждение ДНК клеток.

Изофермент CYP1B1, участвуя в метаболизме ксенобиотиков, стероидов, липидов, холестерина, способен вызывать гормональные расстройства, значима также его роль в патогенезе онкологических заболеваний.

Изоферменты подсемейства CYP2A участвуют в активации нитрозаминов.

Изоферменты подсемейства CYP2B метаболизируют гетероциклические соединения. Синтез изоферментов подсемейства CYP2B индуцирует прием феноталбита. Так, катализируя 16 α -16 β -гидроксилирование тестостерона, CYP2B6 принимает участие в метаболизме эндогенных стероидов, а также участвует в метаболизме некоторых лекарственных препаратов.

Изоферменты подсемейства CYP2C также участвуют в метаболизме большинства лекарственных соединений. Так, содержащийся в основном в клетках печени изофермент CYP2C9 — это главный фермент метаболизма многих нестероидных противовоспалительных средств, в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ингибиторов ангиотензиновых рецепторов (препараты лозартан и ирбесартан), гипогликемических препаратов (например, производных сульфонилмочевины), фенитоина и непрямых антикоагулянтов. Следует отметить, что S-варфарин и S-аценокумарол в основном метаболизируются также

CYP2C9. Индукторами образования CYP2C9 являются рифампицин и барбитураты. Практически все сульфаниламидные антибактериальные препараты ингибируют CYP2C9. Существенно, что активность этого изофермента весьма постоянна и не изменяется в течение всей жизни.

В метаболизме примерно 20% известных лекарственных препаратов, в том числе аденоблокаторов, участвует изофермент CYP2C19. В частности, CYP2C19 — это основной фермент метаболизма ингибиторов протонной помпы. Изофермент CYP2C19 также утилизирует канцерогены табачного дыма. При биотрансформации и метаболизме различных химических соединений CYP2C19 катализирует реакции 5-гидроксилирования пиридинового кольца и 5'-деметилирования в бензимидазольном кольце. Наибольшее содержание изофермента CYP2C19 отмечается в почках и печени (в человеческом организме CYP2C19 локализован в гепатоцитах).

Изофермент CYP2D6 катализирует трансформацию многих реактивных и специфических эпоксидов в дигидродиолы — неактивные метаболиты этих химических соединений. Но в некоторых случаях, например, при метаболизме ПАУ с участием изофермента CYP2D6, образуются токсичные эпоксид-дигидродиолы. Медленный метаболизм субстратов CYP2D6 обнаружен у 8% представителей белой расы и 5% представителей негроидной расы. Эта особенность конституционной активности изофермента CYP2D6 может быть причиной серьезных поражений печени у лиц обозначенной группы, а также вызывать развитие нейропатии при приеме этими лицами антиангинального препарата перексина.

Изофермент CYP2E1 участвует в метаболизме ацетона, бензола, бензапирена, тетрахлористого углерода. Содержание данного фермента в печени существенно различается у разных людей. В результате ферментативных реакций данного цитохрома образуются перекись водорода и свободнорадикальные пероксид и гидроксил (из этанола), что вызывает повреждения органов, прежде всего, паренхимы печени. С участием этого механизма возможно развитие гепатокарцином [32, 41]. Образование цитохрома CYP2E1 индуцируют алкоголь, фенобарбитал, изониазид, фенитоин. Цитохром CYP2E1 играет важную роль в поражении печени под воздействием таких химических веществ, как хлороформ, винилхлорид и четыреххлористый углерод, а также N-нитрозометиламин, содержащийся в табачном дыме.

К изоферментам подсемейства CYP3A человека относятся четыре фермента: CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7. Цитохромы подсемейства CYP3A составляют 30% всех изоферментов цитохрома P450 в клетках печени и 70% всех изоферментов стенки пищеварительного тракта. В печени преимущественно локализован изофермент CYP3A4, в стенках желудка и кишечника — изоферменты CYP3A3 и CYP3A5. Изофермент CYP3A7 обнаружен только в печени плода. Изоферменты подсемейства CYP3A метаболизируют ряд лекарств, например, эритромицин и циклоспорин. Афлатоксин В1 — канцероген, загрязняющий продукты питания, также является субстратом CYP3A.

ФЛАВИНСОДЕРЖАЩИЕ МОНООКСИГЕНАЗЫ: УЧАСТИЕ В МЕТАБОЛИЗМЕ КСЕНОБИОТИКОВ

В первой фазе биотрансформации токсикантов могут участвовать флавинодержащие монооксигеназы (FMOs) — группа ферментов, локализованных в эндоплазматическом ретикулуле. Эти ферменты встречаются в тканях в виде одной видоспецифичной неиндуцибельной изоформы и являются ФАД-, НАДФН- и O₂-зависимыми микросомальными ферментами [26, 29, 36].

Флавинодержащие монооксигеназы, акцептируя электрон от НАДФН, катализируют окисление нуклеофильного гетероатомного центра в молекулах азотсодержащих веществ основного характера (например, в молекулах гидразинов, ариламинов) и тиокарбамильных соединений (например, тиацетамида и др.). Многие из субстратов FMO одновременно являются и субстратами цитохрома P450. Среди пяти известных флавинодержащих монооксигеназ в печени взрослого человека преобладает FMO3, которая участвует в метаболизме триметиламина, в результате окислительных реакций экскретируемого из организма человека с мочой в виде триметиламин-N-оксида. Другие флавинодержащие монооксигеназы катализируют окислительные реакции многих N-, S-, P-, Se- и гетероатомсодержащих химикатов и лекарств. Изофермент FMO2 у человека не обладает каталитической активностью и функционально инертен, так как экспрессируется в редуцированной форме.

МИКРОСОМАЛЬНАЯ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗА: УЧАСТИЕ В МЕТАБОЛИЗМЕ КСЕНОБИОТИКОВ

Еще одним ферментом первой фазы метаболизма ксенобиотиков является микросомальная эпоксидгидролаза (EPHX1), которая обеспечивает детоксикацию высокоактивных эпоксидов, накапливающихся при деятельности предшествующих ферментов [22]. EPHX1 экспрессируется в значительных количествах в печени, почках, а также обнаружен в коже, селезенке, головном мозге, сердечной мышце, кишечнике. Фермент индуцируется фенобарбиталом и 3-метилхолантроном и участвует в промежуточном этапе детоксикации, превращая эпоксиды в трансгидродиолы, с которыми затем образуются конъюгаты с глюкуроновой кислотой и глутатионом. EPHX1 может находиться в двух функционально различных состояниях — «медленном» и «быстром». При «медленном» типе метаболизма (меньше 30% от нормы) электрофильные продукты реакции способны ковалентно связываться с макромолекулами клетки, изменять специфичность аутоантигенов и инициировать образование антител и эффекторных иммунных клеток, которые могут быть участниками иммунных механизмов алтерации клеток и тканей.

Помимо микросомального пути метаболизм ряда ксенобиотиков осуществляется с помощью немикросомальных ферментов, также вносящих весомый вклад в обезвреживание токсикантов.

ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ НЕМИКРОСОМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: УЧАСТИЕ В МЕТАБОЛИЗМЕ КСЕНОБИОТИКОВ

Ферментные системы немикросомального происхождения (алкогольдегидрогеназа, моно- и диаминооксидазы, цитозольная эпоксидгидролаза, параоксоназа, бутирилхолинэстераза, ксантинооксидаза и др.), содержащиеся в растворимой фракции гомогенатов печени, почек, легких и других органов, участвуют в окислении, гидролизе и восстановлении многих токсических ксенобиотиков [19]. В частности, эстеразы и амидазы, присутствующие в различных компонентах клетки и в плазме, катализируют гидролиз многих сложных эфиров и аминов. Так, карбоксилэстераза, ацетилхолинэстераза и бутирилхолинэстераза осуществляют гидролиз эфиров карбоновых кислот, амидов и тиоэфиров [34, 37].

Ключевые ферменты метаболизма биогенных аминов моно- и диаминооксидазы участвуют в реакции дезаминирования первичных, вторичных и третичных алифатических аминов.

Пептидазы участвуют в гидролизе амидной связи между аминокислотами в пептидах, в рекомбинантных пептидных гормонах, факторах роста, цитокинах, гидролизе растворимых рецепторов и моноклональных антител. Пептидазы осуществляют ферментативный гидролиз растворимых рецепторов и моноклональных антител, используемых как лекарственные препараты и противоядия.

Таблица 2. Интегральные характеристики биологических процессов, протекающих с участием алкогольдегидрогеназы (АДГ) млекопитающих [24]**Table 2.** Integral characteristics of biological processes involving mammalian alcohol dehydrogenase (ADH) [24]

Класс АДГ / Class ADH	Локализация / Localization	Детоксикация эндогенных соединений / Detoxification of endogenous compounds	Детоксикация экзогенных соединений / Detoxification of exogenous compounds	Участие в катаболизме и синтезе эндогенных соединений / Participation in catabolism and synthesis of endogenous compounds
I	Печень. В других органах значительно меньше, нет в мозге / Liver. Much less in other organs, not in the brain	- Ацетальдегид (при физиологических концентрациях этанола) / Acetaldehyde (at physiological concentrations of ethanol). - Некоторые эндогенные алифатические и ароматические альдегиды / Some endogenous aliphatic and aromatic aldehydes	- Этанол трансформируется (при поступлении извне). / Ethanol is transformed (when supplied from the outside). - Трансформация ксенобиотиков, содержащих гидроксидные и альдегидные группы. / Transformation of xenobiotics containing hydroxy and aldehyde groups. - Трансформация бензохинонов. / Transformation of benzoquinones. - Соединения, родственные метилазобензену / Compounds related to methylazobenzene	- Катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, серотонина). / Catabolism of neurotransmitters (norepinephrine, serotonin). - Синтез ретиноидов. Участие в метаболизме гидроксистероидов. / Synthesis of retinoids. Participation in the metabolism of hydroxysteroids. - Влияние на интенсивность синтеза холестерина. / The effect on the intensity of cholesterol synthesis. - Участие в синтезе желчных кислот / Participation in the synthesis of bile acids
II	Печень. Нет в мозге / Liver. Not in the brain	Только при высоких концентрациях этанола / Only at high concentrations of ethanol	- Более ограниченный спектр трансформируемых ксенобиотиков по сравнению с АДГ I. / More limited range of transformable xenobiotics compared to ADH I. - Бензохиноны / Benzoquinones	- Катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, серотонина). / Catabolism of neurotransmitters (norepinephrine, serotonin). - Возможно участие в синтезе ретиноидов / It is possible to participate in the synthesis of retinoids
III	В большинстве органов. Есть в мозге / In most organs. There is in the brain	Продукты пероксидации липидов. Некоторые эндогенные алифатические и ароматические альдегиды / Lipid peroxidation products. Some endogenous aliphatic and aromatic aldehydes	Глутатионзависимое окисление формальдегида. Не окисляет метанол / Glutathione-dependent oxidation of formaldehyde. Does not oxidize methanol	Участие в переносе одноуглеродных фрагментов. Возможно участие в метаболизме омега гидроксизированных кислот, стероидов, ретиноидов / Participation in the transfer of single-carbon fragments. It is possible to participate in the metabolism of omega hydroxy fatty acids, steroids, retinoids
IV	Слизистая оболочка желудка, глаза / Gastric mucosa, eyes	Сходно с АДГ I / Similar to ADH I	Сходно с АДГ I / Similar to ADH I	Синтез ретиноидов (участие в большей мере, чем АДГ I) / Synthesis of retinoids (involved to a greater extent than ADH I)

Дегидрогеназы, локализованные в митохондриях и цитозоле, участвуют в процессе дегидрирования различных ксенобиотиков (например, спиртов, альдегидов, этиленгликоля, ароматических соединений), чаще всего осуществляемого в форме гидроксирования (подобные метаболические превращения в частности осуществляются алкоголь- и альдегиддегидрогеназами).

Реакции окисления спиртов и альдегидов из немикросомальных ферментов катализируют алкоголь- и альдегиддегидрогеназы. Алкогольдегидрогеназа (АДГ) — цитозольный ключевой фермент окисления спиртов до альдегидов [21]. Фермент обладает невысокой субстратной специфичностью. Этот энзим метаболизирует не только первичные и вторичные алифатические спирты, но и ароматические спирты, а также такие соединения,

как *p*-нитробензиловый спирт. Уровень экспрессии фермента зависит от возраста. Цитозольный фермент алкогольдегидрогеназа (АДГ) включает 4 класса АДГ изоферментов:

- класс I АДГ (α -АДГ, β -АДГ и γ -АДГ) с функцией окисления этанола и других алифатических спиртов небольших размеров;
- класс II АДГ (π -АДГ) (локализованный в печени) с функцией окисления более крупных алифатических и ароматических спиртов;
- класс III АДГ (χ -АДГ) с функцией окисления длинноцепочечных алифатических спиртов (начиная от пентанола) и ароматических спиртов;
- класс IV АДГ (σ - или μ -АДГ) с функцией окисления ретинола.

Основные процессы синтеза, биотрансформации и катаболизма эндогенных и экзогенных биологически активных соединений, в которых участвуют изоферменты АДГ, представлены в таблице 2.

В физиологических условиях алкогольдегидрогеназа способна разрушить около 7 г этилового спирта [4, 22]. Разрушение этанола происходит в печени, где с помощью алкогольдегидрогеназы метаболизируется порядка 75% попавшего в организм алкоголя. Окисление этанола также осуществляется микросомальной этанолюкисляющей системой ферментами семейства цитохрома P450 [3, 5, 33]. Кроме основной реакции, цитохром P450 катализирует образование активных форм кислорода (O_2^- , H_2O_2), которые стимулируют перекисное окисление липидов. Кроме того, окисление алкоголя в ацетальдегид происходит при участии каталазы и перекиси водорода в клетках печени [4]. Этот путь обеспечивает метаболизм не более 5% этанола, находящегося в организме.

Ацетальдегид является очень реакционноспособным соединением, которое неферментативно может ацетилировать SH-, NH_2 -группы белков и других соединений в клетках иммунокомпетентных органов и нарушать их функции. Ацетилирование ядерных, цитоплазматических ферментов и структурных белков приводит к снижению синтеза экспортируемых в кровь белков. Ацетальдегид опосредованно активирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), так как, связывая SH-группы глутатиона, он снижает количество восстановленного глутатиона в клетке, который необходим для функционирования фермента глутатионпероксидазы, участвующей в катаболизме H_2O_2 .

Окисление альдегидов до карбоновых кислот осуществляет альдегиддегидрогеназа. Развитие алкогольного поражения печени на фоне алкогольной интоксикации всего организма является следствием несостоятельности ферментативной системы биотрансформации ксенобиотиков, участвующей в метаболизме этанола.

ДРУГИЕ ФЕРМЕНТЫ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СПЕЦИАЛИЗАЦИЯ

Фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФД) играет критическую роль в образовании и поддержании НАДФН. Недостаточность Г-6-ФД в эритроцитах человека обуславливает блокирование первого этапа обмена глюкозо-6-фосфата в пентозном цикле, в результате чего уменьшается количество НАДФН, а также восстановленной формы глутатиона, что способствует окислительному стрессу и дестабилизации мембран эритроцитов [11]. Низкий уровень или отсутствие активности Г-6-ФД может привести к тяжелому гемолизу, вызванному лекарствами или ксенобиотиками из-за отсутствия нормального уровня восстановленного глутатиона в эритроците. Установлено, что тиозосульфен вызывает два типа распространения гемолитической анемии среди популяций, проходивших курс лечения. Индивидуумы с дефицитом Г-6-ФД и медленной ацетиляцией как минимум в 40 раз более восприимчивы к

гемолизу, вызванному тиозосульфеном, чем индивидуумы с нормальным уровнем Г-6-ФД и быстрой ацетиляцией.

Ксантиндегидрогеназа и ксантиноксидаза участвуют в процессах, связанных с окислительным стрессом, перекисным окислением липидов. Альдегидоксидаза — в перекисном окислении липидов, катаболизме биогенных аминов и катехоламинов. Моноаминоксидаза — в окислительном дезаминировании первичных, вторичных и третичных аминов, включая серотонин.

Пероксидазы участвуют в разрушении перекиси водорода и других перекисей, превращая их в воду и спирты [26]. В ходе этих реакций возникают побочные продукты, обладающие окислительными свойствами, способные взаимодействовать с такими химическими веществами, как ароматические амины, фенолы, гидрохиноны, алкены, полициклические ароматические углеводороды.

Эпоксидная гидролаза обеспечивает детоксикацию преимущественно эпоксидов, образующихся на предшествующих стадиях биотрансформации [1]. В ферментативной реакции с этим ферментом вода взаимодействует с эпоксидами алкенов и оксидами аренов. Эпоксидгидролаза гидролизует связь углерод-кислород в оксиановом кольце. Известно 5 форм эпоксидгидролазы: холестеринная, лейкотриеновая, гепоксидиновая, микросомальная и растворимая. Две последние формы фермента участвуют в метаболизме ксенобиотиков. Из этих двух форм фермент EPHX1 — это микросомальная эпоксидгидролаза, которая описана ранее, а EPHX2 — цитозольная эпоксидгидролаза [13]. Эпоксидгидролаза EPHX1 играет важную роль в детоксикации эпоксидов, образовавшихся на первом этапе биотрансформации ПАУ, афлатоксинов и других соединений. Низкая ее активность повышает риск возникновения рака легких у курящих, карциномы печени — у людей, контактирующих с афлатоксинами. Высокая активность этого фермента снижает риск развития рака легких, однако ассоциируется с развитием рака яичников [1].

Эпоксидгидролаза EPHX2 гидрирует широкий спектр эпоксидов, но не циклические системы [6]. Промежуточные метаболиты могут связываться с нуклеиновыми кислотами, поражая геном и запуская процессы мутагенеза и канцерогенеза.

Бутирилхолинэстераза (БХЭ) принимает участие в детоксикации многих лекарственных и токсических веществ [25]. Экспрессия данного фермента обнаружена во всех клетках (кроме эритроцитов). Наиболее высокие концентрации БХЭ определяются в коже, печени, легких, тонкой кишке, что свидетельствует об участии БХЭ в детоксикации токсинов, поступающих в организм с пищей или вдыхаемым воздухом [17]. БХЭ гидролизует аспирин, сукцинилхолин, мивакуриум, героин. БХЭ стехиометрически связывается с фосфорорганическими веществами (ФОВ), что препятствует их воздействию на ацетилхолинэстеразу (АХЭ) вследствие быстрого взаимодействия ФОВ с БХЭ с последующим «старением» фосфорилированного фермента. Профилактическое введение животным БХЭ значительно повышает их выживаемость при действии летальных доз ФОВ.

Низкая активность БХЭ может быть причиной неблагоприятных эффектов гуперзина А и донепезила, применяемых при лечении болезни Альцгеймера. Дефицит БХЭ также связан с повышенной чувствительностью к фосфорорганическим пестицидам и отравляющим веществам. Встречается повышенная активность БХЭ (в 2–3 раза) при нормальном уровне белка, так называемый Йоханнесбургский вариант, носители которого чрезвычайно устойчивы к действию сукцинилхолина. Поскольку в cDNA мутаций не выявлено, предполагается наличие мутации в области энхансера. Наличие мутантной формы фермента с низкой аффинностью может быть причиной летального исхода у носителя этой аномалии при введении миорелаксанта сукцинилхолина. Склонность к так называемому сукцинилхолиновому апноэ передается по наследству.

Карбоксилэстеразы катализируют реакции гидролиза разнообразных эфирных соединений — водорастворимых субстратов [5, 25, 35].

Карбоксилэстеразы млекопитающих (КЭМ) подразделяются на пять основных групп (КЭМ1–КЭМ5) в соответствии с гомологией аминокислотной последовательности. КЭМ локализованы в цитозоле и микросомах клеток различных тканей, в меньшей степени находятся в клетках периферической крови. Максимальный уровень экспрессии КЭМ обнаружен в микросомах печени.

Основная биологическая роль КЭМ млекопитающих заключается в метаболизме ксенобиотиков. Широкая субстратная специфичность карбоксилэстераз определяет возможность клетки метаболизировать ароматические и алифатические эфиры, фосфорорганические инсектициды, ФОВ и другие химические соединения. В процессе биотрансформации этих химических соединений энзим расщепляет сложноэфирные, амидные и тиоэфирные связи широкого спектра химических соединений, которые отличаются по структуре. Фермент ингибируют аналоги паратиона — хлортион, диазинон, систон и фоздрин.

КЭМ участвуют в трансформации холестерина и жирных кислот в печени и периферических тканях, а также контролируют липолиз. При этом, осуществляя гидролиз эфиров холестерина, предотвращают их накопление в макрофагах, тем самым снижая риск развития у человека атеросклероза и метаболического синдрома. КЭМ влияют на липотоксичность, уменьшая темп патогенетической прогрессии при сахарном диабете.

КЭМ человека (а также гомологи у других млекопитающих) участвуют в синтезе тестостерона и метаболизме ретинола. КЭМ участвуют в транспортировке и удерживании протеинов в эндоплазматическом ретикулеуме. Карбоксилэстеразы связываются с С-реактивным протеином и удерживают этот протеин до его высвобождения в цитоплазму, а также связываются в эндоплазматическом ретикулеуме с Р-глюкуронидазами — энзимами второй фазы метаболизма ксенобиотиков.

Большинство идентифицированных в настоящее время КЭМ принадлежит к семействам КЭМ1 или КЭМ2. Каждое семейство, в свою очередь, разделено на пять подсемейств.

В семейство КЭМ1 включены основные формы изоэнзимов карбоксилэстеразы млекопитающих. Большинство представителей этого семейства экспрессируются в клетках печени. К семейству КЭМ1А принадлежат основные формы карбоксилэстеразы человека, обезьян и кроликов, к подсемействам КЭМ1В — основные изоформы карбоксилэстеразы крыс, хомяков, мышей, а к КЭМ1С — собак, кошек и свиней. КЭМ1 гидролизует меперидин (демерол) с образованием неактивных продуктов, активирует пролекарства капецитабин, темокаприл, циклезонид; катализирует реакции трансэстерификации (например, ацилтрансферазная активность КЭМ1 способствует образованию эфиров холестерина из жирных ацил-КоА производных и свободного холестерина).

В семейство КЭМ2 входят карбоксилэстеразы человека (КЭМ2А1), крыс (КЭМ2А10), мышей (КЭМ2А8), экспрессирующиеся преимущественно в тканях тонкой кишки. КЭМ1 гидролизует в основном эфиры с короткими спиртовыми и длинными ацильными радикалами, КЭМ2 — эфиры с длинными спиртовыми и короткими ацильными радикалами. Например, КЭМ1 гидролизует кокаин с образованием бензоилэгонина и метанола, а КЭМ2 — с образованием бензойной кислоты и метилового эфира эгонина. При детоксикации пиретроидных инсектицидов КЭМ1 и КЭМ2 функционируют кооперативно.

Следует отметить, что КЭМ имеют много общих с БХЭ субстратов (например, нитрофенилацетат, нафтилацетат, иринотекан, кокаин и др.) и ингибиторов (диизопропилфторфосфат, тетраизопропилпирофосфорамид, параоксон, ФОВ, крезилбензодиоксафосфоринноксид и др.). Отличие между этими ферментами состоит в том, что БХЭ лучше взаимодействует с положительно заряженными (экотиопат, Vx, бутирилтиохоллин), а КЭ — с нейтральными соединениями.

Параоксоназа — это арилэстераза, которая найдена в тканях у млекопитающих, в плазме и сыворотке крови человека. Параоксоназа способна инактивировать антихолинэстеразное средство параоксон [16–18]. Содержание свободной параоксоназы в плазме крови в несколько раз превосходит количество этого фермента в органах и тканях.

Из известных трех изоформ фермента наибольшее значение имеет параоксоназа-1 (PON-1). Впоследствии название «параоксоназа» закрепилось за целым семейством ферментов, несмотря на то что параоксоназа-3 обладает очень низкой параоксоназной активностью, а параоксоназа-2 вообще этой активностью не обладает. Параоксоназа не имеет эндогенных субстратов или функциональной специализации. Однако при острых отравлениях этими соединениями в качестве субстратов параоксоназы выступают карбоксильные эфиры, карбаматы и органические фосфаты, а также паратион. PON-1 инактивирует ФОС, органофосфаты, карбаматы, эфиры уксусной кислоты, ФОВ (зарин, зоман, табун). В тканях, подверженных воздействию ФОС, при высоких концентрациях паратиона параоксоназа не обеспечивает защиту воспринимающих избыток ацетилхолина рецепторных холинэргических структур, но

при повторяющемся низкоконтрационном воздействии система параоксоназ функционирует предпочтительней в сравнении с системой холинэстераз.

PON-1 человека является кальцийзависимым ферментом: имеет два металлсвязывающих центра. Это так называемая гистидиновая диада — сопряженный комплекс остатков His115 и His134, благодаря чему His115 способен депротонировать молекулу воды. Образующийся гидроксильный радикал атакует молекулу субстрата и вызывает ее гидролиз. «Каталитический» ион кальция в этом процессе стабилизирует образующийся интермедиат, а другой ион кальция необходим для проявления каталитической активности белка. Помимо шести участков β-складчатости, в молекуле фермента имеется 3 α-спиральных домена. Два из этих доменов богаты гидрофобными остатками аминокислот: лейцина, пролина, фенилаланина и других, что позволяет им играть роль своеобразного якоря для закрепления молекулы фермента на поверхности частиц липопротеинов высокой плотности.

Физиологической функцией PON-1 является гидролиз гомоцистеинтиолактона, что предотвращает гомоцистеинилирование белков и предупреждает развитие атеросклероза. PON-1 гидролизует и другие эндогенные и природные лактоны. Существует в двух формах — свободной и мембраносвязанной.

В организме PON1 тесно связана с комплексом липопротеидов высокой плотности. Обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, препятствует окислению липидов в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) путем их гидролиза, тормозит дифференцировку моноцитов в макрофаги, препятствует захвату макрофагами окислен-

ных ЛПНП и превращению макрофагов в пенистые клетки. Антиатерогенные свойства ЛПВП зависят частично от антиоксидантной активности параоксоназы 1, ассоциированной с апобелками ЛПВП.

РЕАКЦИОННОСПОСОБНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ПЕРВОЙ ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ И ИХ НЕГАТИВНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

В ходе первой фазы биотрансформации интенсивно образуются реакционноспособные промежуточные продукты (метаболиты ксенобиотиков), многие из которых нестабильны и подвергаются дальнейшему превращению, другие являются химически устойчивыми и обладают биологической активностью. В таблице 3 представлены некоторые реактивные продукты первой фазы биотрансформации ксенобиотиков.

Установлено, что ферменты монооксигеназной системы, особенно при биотрансформации липофильных ксенобиотиков, участвуют не только в детоксикации, но и в образовании более токсичных метаболитов. Например, эпексидирование приводит к появлению высокореакционноспособных и часто токсичных продуктов (например, при биотрансформации бенз(а)пирена в эпексид, обладающий мутагенным действием). Микросомальное окисление циклофосамида приводит к образованию активных продуктов альдофосамида и фосфорамида, обладающих противоопухолевой активностью [10].

Реактивные метаболиты, образующиеся в ходе реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков, и их

Таблица 3. Примеры образования активных промежуточных продуктов в первой фазе метаболизма ксенобиотиков [19]

Table 3. Examples of the formation of active intermediates in the first phase of xenobiotic metabolism [19]

Исходное вещество / Starting substance	Энзимы / Enzymes	Продукт реакции / Reaction product	Класс соединения / Connection class
Аллиловый спирт / Allyl alcohol	Алкогольдегидрогеназа / Alcohol Dehydrogenase	Акролеин / Acrolein	Ненасыщенный альдегид / Unsaturated aldehyde
Бенз(а)пирен / Benz(a)pyrene	P450 эпексидгидролаза пероксидаза / P-450 epoxide hydrolase peroxidase	Бензпирендиолэпексид / Benzpyrendiolepoxide	Диолэпексид / Diolepoxide
Бензол / Benzene	P450 пероксидаза / P450 peroxidase	Бензохинол / Benzoquinol	Хинол / Quinol
Винилхлорид / Vinyl Chloride	P450 / P450	Хлорэтиленэпексид / Chloroethylene epoxide	Эпексид / Epoxide
Гексан / Hexane	P450 алкогольдегидрогеназа / P450 Alcohol Dehydrogenase	Гександион / Hexanedione	Дикетон / Diketone
Дихлорэтан / Dichloroethane	P450 / P450	Хлорацетальдегид / Chloroacetaldehyde	Альдегид / Aldehyde
Диметилнитрозамин / Dimethylnitrosamine	P450 / P450	Ион метилдiazония / Methyl diazonium ion	Алкил diazonium / Alkyl diazonium
p-аминофенол / p-aminophenol	Пероксидаза / Peroxidase	p-бензохинонимин / p-benzoquinonimine	Хинонимин / Quinonimine
Тетрахлорметан / Carbon tetrachloride	P450 / P450	Тетрахлорметил-радикал / tetrachloromethyl radical	Алкильный радикал / Alkyl radical
Хлороформ / Chloroform	P450 / P450	Фосген / Phosgene	Ацилгалоген / Acyl halogen

дальнейшее ковалентное связывание с макромолекулами клетки может приводить к образованию аутоантигенов и развитию аутоенсибилизации [15, 20].

Помимо уже упоминавшихся продуктов метаболических превращений эпоксидов ненасыщенных ароматических и гетероциклических углеводов в качестве гаптенных детерминант иммунохимической специфичности, образующихся путем модификации этими продуктами естественных конъюгированных антигенов (фактически модифицированных аутоантигенов), потенциальными претендентами на роль гаптенных в таких конъюгированных антигенах могут выступать продукты (метаболиты) следующих реакций первой фазы биотрансформации ксенобиотиков:

- 1) продукты окисления катехинов, катехоламинов, фенолов и полициклических углеводов в реакционно-способные хиноны и семихиноны;
- 2) продукты окисления аминифенолов и дииминов в реакционно-способные хинонимины и хинондиимины;
- 3) продукты окисления полициклических ароматических углеводов в реакционно-способные свободные радикалы;
- 4) продукты восстановления ароматических нитро- и нитрозосоединений в реакционно-способные нитрокислые радикалы;
- 5) реакционно-способные метаболиты, образующиеся в реакциях гидролиза.

На протяжении первой фазы биотрансформации ксенобиотиков реакционно-способные метаболиты, значимые как гаптены, могут образовываться и в других реакциях функционализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большинство реакций первой фазы биотрансформации, катализирующихся различными ферментами, направлено на окисление ксенобиотиков, что повышает их полярность и гидрофильность, и подготовку к реакциям второй и третьей фаз биотрансформации. Однако реакции первой фазы биотрансформации могут сопровождаться образованием реакционно-способных метаболитов низкомолекулярных химических соединений. Некоторые из этих метаболитов в процессе трансформации приобретают химически активные группы, которые могут биоконъюгиро-

ваться с макромолекулами организма. При этом может происходить модификация их антигенной специфичности, что создает условия для аутоенсибилизации и включения классических механизмов иммунореактивности. Эти реакционно-способные метаболиты могут являться свободными радикалами и запускать каскад реакций перекисного окисления. Другие же способны, активируя клетки естественной резистентности, вовлекать в ответ на эти соединения неспецифические (доиммунные) механизмы иммунореактивности, в частности, активировать механизмы воспалительного ответа, включая его гиперенсибилизационный (аллергический) тип. Подобные превращения в наибольшей степени характерны для фенолов, ароматических аминов, ПАУ и лекарственных соединений. Такие реакции первой фазы биотрансформации ксенобиотиков, приводящие к усилению негативной биологической активности, являются основным фактором развития многих заболеваний химического генеза, включая некоторые нозологические формы аутоиммунной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абилов С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология. Природа. 2012;10:39–46. EDN: PFPUNB.
2. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. М.: Наука; 1975.
3. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Минаева Л.В. и др. Сигнальная функция активных форм кислорода при интоксикации тиопенталом натрия. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014;16(5-4):1376–1379. EDN: TSCIJX.
4. Бонитенко Е.Ю. Токсичность и особенности метаболизма этанола, «суррогатов» алкоголя и спиртов, способных вызвать массовые отравления. Обоснование направлений фармакологической профилактики и терапии интоксикаций (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2007.
5. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
6. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины. Вестник РАМН. 2000;10(27–37). EDN: ZADIUX.

7. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания. Пермь: Изд-во ПНИПУ; 2016.
8. Карпищенко Н.Н. Классика и альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. М.: Меж-академ. изд. ВПК; 2007.
9. Кашуро В.А., Карпищенко А.И., Куценко С.А., Глушков С.И. Возможность использования определения показателей системы глутатиона в лабораторной диагностике осложнений курсового лечения циклофосфаном. Клиническая лабораторная диагностика. 2002;10:43. EDN: YWSVWC.
10. Кашуро В.А. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых отравлений циклофосфаном. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.
11. Кашуро В.А., Глушков С.И., Карпищенко А.И. и др. Состояние системы глутатиона в тканях паренхиматозных органов лабораторных животных при повторном введении циклофосфана. Нефрология. 2006;10(4):82–86. EDN: JURDEV.
12. Кешишев И.А., Орел О.В., Смирнова В.И. Окружающая среда и здоровье детского населения. Педиатр. 2013;4(2):24–27. DOI: 10.17816/PED4224-27.
13. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. Кукес В.Г., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
14. Козлов В.К., Беспалов А.Я., Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г. Искусственные конъюгированные антигены с гаптенами-аналогами психоактивных веществ и токсикантов: принципы конструирования и увеличения иммуногенности. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2022;23:824–855. EDN: TTWAAL.
15. Козлов В.К., Беспалов А.Я., Кашуро В.А. Искусственные конъюгированные антигены с гаптенами-аналогами психоактивных веществ и токсикантов: алгоритмы моделирования молекулярной структуры гаптенных эпитопов синтетических соединений при конструировании иммуногенных антигенов. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2023;24:921–972. EDN: WMCSSZ.
16. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.
17. Курдюков И.Д., Шмурак В.И., Надеев А.Д. и др. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов. Токсикологический вестник. 2012;6:6–13. EDN: TQUOFZ.
18. Курдюков И.Д., Дубровский Я.А., Бабаков В.Н., Гончаров Н.В. Исследование полиморфизмов параоксоназы-1 у населения Кировской области. Токсикологический вестник. 2012;4:13–18. EDN: TQUNWT.
19. Куценко С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание. СПб.: Фолиант; 2004.
20. Ляхович В.В., Гавалов С.М., Вавилин В.А. и др. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и особенности бронхиальной астмы у детей. Пульмонология. 2002;12(2):31–38. EDN: UQDNTI.
21. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю. и др. Генетические особенности, определяющие различие эффектов воздействия этанола на организм. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2013;14:993–1007. EDN: SJYRQZ.
22. Осечкина Н.С., Назаров Г.В., Бонитенко Е.Ю. и др. Влияние экспрессии и полиморфизма генов, кодирующих ГАМК-рецепторы, на тяжесть депримирующего действия этанола у крыс. Токсикологический вестник. 2014;6:22–27. EDN: ZCOSAF.
23. Полякова И.С., Чурносоев М.И., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярные и генетические механизмы биотрансформации ксенобиотиков. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011;15:223–228. EDN: QIPXGV.
24. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та; 2017.
25. Рудакова Е.В. О-фосфорилированные этилтрифторлактаты и гексафторизопропанолы как ингибиторы сериновых эстераз in vitro и in vivo. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Черноголовка; 2014.
26. Саловарова В.П., Приставка А.А., Берсенева О.А. Введение в биохимическую экологию: учебное пособие. Иркутск: Изд-во Иркут. гос. ун-та; 2007.
27. Сидорин Г.И. Современные проблемы профилактической токсикологии. М.: Изд-во МНИИГ им. Ф.Ф. Эрисмана; 1991.
28. Тиунов Л.А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты. Вестник РАМН. 1995;3:9–13.
29. Тупицына Т.В., Бондаренко Е.А., Сломинский П.А. Ассоциация полиморфизмов rs10912745 и rs4916375, расположенных в кластере генов флавиносодержащих монооксигеназ, с развитием ишемического кардиоэмболического инсульта. Генетика. 2012;48(5):672–675. EDN: OXXHIJ.
30. Хальчицкий С.Е., Иванов М.В., Становая В.В. и др. Нейровоспалительная теория шизофрении. Роль внешних факторов (обзор литературы). Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2023;24:1398–1417. EDN: ESBIVI.
31. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э. и др. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. Перевод с англ.; К.В. Котенко, научн. ред. М.: Практика; 2010.
32. Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю. Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация. СПб.: Лань; 2000. EDN: ZERWUB.
33. Шангареева З.А., Викторова Т.В., Насыров Х.М. и др. Анализ полиморфизма генов, участвующих в метаболизме этанола, у лиц с алкогольной болезнью печени. Медицинская генетика. 2003;2(11):485–490. EDN: XBDVBYR.
34. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике: теоретическое обоснование и стратегия проведения. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003. EDN: ZDLQVN.
35. Шестеренко Е.А., Романовская И.И., Севастьянов О.В., Андронати С.А. Карбоксилэстеразы в энантиоселективном синтезе органических соединений. Biotechnologia Acta. 2013;6(1):9–21. EDN: PZMRKF.
36. Cashman J.R., Lattard V., Lin J. Effect of total parenteral nutrition and choline on hepatic flavin-containing and cytochrome P-450 monooxygenase activity in rats. Drug Metab Dispos. 2004;32(2):222–229. DOI: 10.1124/dmd.32.2.222.

37. Hinson J.A., Forkert P.G. Phase II enzymes and bioactivation. *Can J Physiol Pharmacol.* 1995;73(10):1407–1413. DOI: 10.1139/y95-196.
38. Ladics G.S., Woolhiser M.R. Mechanisms of Immunotoxicity. In: *Immunotoxicology and Immunopharmacology*. 3-rd ed. R. Luebke, R. House, I. Kimber, eds. Boca Raton; London; New York: Taylor & Francis Group; 2007.
39. Lewis D.F.V., Dickins M., Eddershaw P.J. et al. Cytochrome-P450 substrate specificities, substrate structural templates and enzyme active site geometries. *Drug Metabol. Drug Interact.* 1999;15:1–51. DOI: 10.1515/DMDI.1999.15.1.1.
40. McMillan J.B., Bradfield C.A. The Aryl hydrocarbon receptor is activated by modified low-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)*. 2007;104(4):1412–1417. DOI: 10.1124/mol.107.037259.

Acad Sci USA (PNAS). 2007;104(4):1412–1417. DOI: 10.1124/mol.107.037259.

41. Munaka M., Kohshi K., Kawamoto T. et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129(6):355–360. DOI: 10.1007/s00432-003-0439-5.
42. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities and impact of genetic variations. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103–141. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
43. Zhou S.F., Liu J.P., Choubay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* 2009;41(2):89–295. DOI: 10.1080/03602530902843483.

REFERENCES

1. Abilev S.K. Chemical mutagens and genetic toxicology. *Priroda*. 2012;(10):39–46. (In Russian).
2. Archakov A.I. Microsomal oxidation. Moscow: Nauka; 1975. (In Russian).
3. Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Minaeva L.V. et al. The signaling function of reactive oxygen species during intoxication with sodium thiopental. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2014;16(5-4):1376–1379. (In Russian).
4. Bonitenko E.Yu. Toxicity and metabolic features of ethanol, alcohol "surrogates" and alcohols capable of causing mass poisoning. Substantiation of the directions of pharmacological prevention and therapy of intoxication (clinical and experimental study). MD thesis. Saint-Petersburg; 2007. (In Russian).
5. Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Smirnikhina S.A. Clinical genetics. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russian).
6. Baranov V.S. The Human Genome Program as the scientific basis of preventive medicine. *Vestnik RAMN*. 2000;10:27–37. (In Russian).
7. Zaitseva N.V., Dolgih O.V., Dianova D.G. Features of human immunological and genetic disorders in conditions of habitat destabilization. Perm: Izd-vo PNIPU; 2016. (In Russian).
8. Karkischenko N.N. Classics and alternatives of biomedicine. Vol. 2. Classics and alternatives to pharmacotoxicology. Moscow: Mezhdakadem. izd. VPK; 2007. (In Russian).
9. Kashuro V.A., Karpischenko A.I., Kutsenko S.A., Glushkov S.I. The possibility of using the determination of glutathione system parameters in the laboratory diagnosis of complications of cyclophosphane course treatment. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2002;10:43. (In Russian).
10. Kashuro V.A. The glutathione system and lipid peroxidation in the pathogenesis of acute severe cyclophosphane poisoning. PhD thesis. Saint-Petersburg; 2003. (In Russian).
11. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Karpischenko A.I. et al. The state of the glutathione system in the tissues of parenchymal organs of laboratory animals with repeated administration of cyclophosphane. *Nephrologia*. 2006;10(4):82–86. (In Russian).
12. Keshishev I.A., Orel O.V., Smirnova V.I. Environment and health of the child population. *Pediatr.* 2013;4(2):24–27. (In Russian). DOI: 10.17816/PED4224-27.
13. Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects: guidelines. Kukes V.G., ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russian).
14. Kozlov V.K., Beshpalov V.Ya., Kashuro V.A., Batotsyrenova E.G. Artificial conjugated antigens with hapten analogues of psychoactive substances and toxicants: principles of designing and increasing immunogenicity. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2022;23:824–855. (In Russian).
15. Kozlov V.K., Beshpalov V.Ya., Kashuro V.A. Artificial conjugated antigens with hapten analogues of psychoactive substances and toxicants: algorithms for modeling the molecular structure of haptenic epitopes of synthetic compounds in the design of immunogenic antigens. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2023;24:921–972. (In Russian).
16. Kukes V.G. Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reapharm; 2004. (In Russian).
17. Kurdyukov I.D., Shmurak V.I., Nadeyev A.D. et al. "Esterase status" of the organism at exposure to toxic substances and pharmaceutical preparations. *Toxicological Review*. 2012;6:6–13. (In Russian).
18. Kurdyukov I.D., Dubrovskiy Ya.A., Babakov V.N., Goncharov N.V. Study of polymorphisms of paraoxonase-1 in the Kirov region population. *Toxicological Review*. 2012;4:13–18. (In Russian).
19. Kutsenko S.A. Fundamentals of toxicology: a scientific and methodological publication. Saint Petersburg: Foliant; 2004. (In Russian).
20. Lyakhovich V.V., Gavalov S.M., Vavilin V.A. et al. Gene polymorphism of xenobiotics transformation enzymes and childhood bronchial asthma peculiarities. *Pulmonologiya*. 2002;2:31–38. (In Russian).
21. Osechkina N.S., Nazarov G.V., Bonitenko E.Yu. et al. Genetic features that determine the difference in the effects of ethanol on the organism. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2013;14:993–1007.
22. Osechkina N.S., Nazarov G.V., Bonitenko E.Yu. et al. The expression and polymorphism influence of genes, encoding GABA receptors, on severity of the ethanol depressing action in rats. *Toxicological Review*. 2014;6:22–27. (In Russian).

23. Polyakova I.S., Churnosov M.I., Pakhomov S.P., Orlova V.S. Molecular and genetic mechanisms of xenobiotic biotransformation. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. 2011;16(111):223–228. (In Russian).
24. Rembovsky V.R., Mogilenkova L.A. Detoxification processes when exposed to chemicals on the body. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Politehnicheskogo universiteta; 2017. (In Russian).
25. Rudakova E.V. O-phosphorylated ethyltrifluorolactates and hexafluoroisopropanols as inhibitors of serine esterases in vitro and in vivo. PhD tesis. Chernogolovka; 2014. (In Russian).
26. Salovarova V.P., Pristavka A.A., Berseneva O.A. Introduction to biochemical ecology. Irkutsk: Izdatel'stvo Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta; 2007. (In Russian).
27. Sidorin G.I. Modern problems of preventive toxicology. Moscow: Izd-vo MNIIG im. F.F. Erismana; 1991. (In Russian).
28. Tiunov L.A. Mechanisms of natural detoxification and antioxidant protection. *Vestnik RAMN*. 1995;3:9–13. (In Russian).
29. Tupitsyna T.V., Bondarenko E.A., Slominsky P.A. et al. Association of rs10912745 and rs4916375 polymorphisms located in the cluster of flavin-containing monooxygenase genes, with the development of ischaemic cardioembolic stroke. *Genetika*. 2012;48(5):672–675. (In Russian). DOI: 10.1134/S1022795412040138.
30. Khalchitsky S.E., Ivanov M.V., Stanovaya V.V. et al. Neuro-inflammatory theory of schizophrenia. Role of external factors. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2023;24:1398–1417. (In Russian).
31. Hoffman R., Nelson L., Howland M. et al. Emergency medical care for poisoning. Translation from English; K.V. Kotenko, scientific ed. Moscow: Praktika; 2010. (In Russian).
32. Shabanov P.D., Shtakel'berg O.Yu. Drug addiction: pathopsychology, clinic, rehabilitation. Saint Petersburg: Lan'; 2000. (In Russian). EDN: ZERWUB.
33. Shangareeva Z.A., Viktorova N.V., Nasyrov H.M. et al. Analysis of polymorphism of genes involved in ethanol metabolism in individuals with alcoholic liver disease. *Medical Genetics*. 2003;2(11):485–490. (In Russian).
34. Shanin Yu.N., Shanin V.Yu., Zinoviev E.V. Antioxidant therapy in clinical practice: Theoretical justification and implementation strategy. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2003. (In Russian) EDN: ZDLQVN.
35. Shesterenko E.A., Romanovska I.I., Sevastyanov O.V., Andronati S.A. Carboxylesterases in enantioselective synthesis of organic compounds. *Biotechnologia Acta*. 2013;6(1):9–21. (In Russian).
36. Cashman J.R., Lattard V., Lin J. Effect of total parenteral nutrition and choline on hepatic flavin-containing and cytochrome P-450 monooxygenase activity in rats. *Drug Metab Dispos*. 2004;32(2):222–229. DOI: 10.1124/dmd.32.2.222.
37. Hinson J.A., Forkert P.G. Phase II enzymes and bioactivation. *Can J Physiol Pharmacol*. 1995;73(10):1407–1413. DOI: 10.1139/y95-196.
38. Ladics G.S., Woolhiser M.R. Mechanisms of Immunotoxicity. In: *Immunotoxicology and Immunopharmacology*. 3-rd ed. R. Luebke, R. House, I. Kimber, eds. Boca Raton; London; New York: Taylor & Francis Group; 2007.
39. Lewis D.F.V., Dickins M., Eddershaw P.J. et al. Cytochrome-P450 substrate specificities, substrate structural templates and enzyme active site geometries. *Drug Metabol. Drug Interact*. 1999;15:1–51. DOI: 10.1515/DMDI.1999.15.1.1.
40. McMillan J.B., Bradfield C.A. The Aryl hydrocarbon receptor is activated by modified low-density lipoprotein. *Proc Nat Acad Sci USA (PNAS)*. 2007;104(4):1412–1417. DOI: 10.1124/mol.107.037259.
41. Munaka M., Kohshi K., Kawamoto T. et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003;129(6):355–360. DOI: 10.1007/s00432-003-0439-5.
42. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities and impact of genetic variations. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–141. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
43. Zhou S.F., Liu J.P., Choubay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):89–295. DOI: 10.1080/03602530902843483.

ОБ АВТОРАХ

* **Вадим Анатольевич Кашуро**, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Минпросвещения России; адрес: Россия, 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0002-7892-0048; eLibrary SPIN: 3821-8062; e-mail: kashuro@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Vadim A. Kashuro**, MD, Dr Sci (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; Professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen State Pedagogical University of Russia, Ministry of Education of the Russian Federation; address: 48 Moika River emb., Saint Petersburg, 191186, Russia; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-7892-0048; eLibrary SPIN: 3821-8062; e-mail: kashuro@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Виктор Константинович Козлов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5751-215X; eLibrary SPIN: 6676-6810; e-mail: kvk52@mail.ru

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова, канд. биол. наук, доцент, заведующий кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

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

Елена Николаевна Красникова, канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 3220-2630; e-mail: enkrasnikova@gmail.com

Татьяна Юрьевна Крецер, канд. хим. наук, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 3220-2630; e-mail: tkropotova@mail.ru

Игорь Александрович Сраго, канд. хим. наук, доцент кафедры общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 6345-1745; e-mail: igorsrago@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Victor K. Kozlov, MD, Dr Sci (Medicine), Professor, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, Biochemical Toxicology and Pharmacology Laboratory, Golikov Research Clinical Center of Toxicology FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5751-215X; eLibrary SPIN: 6676-6810; e-mail: kvk52@mail.ru

Ekaterina G. Batotsyrenova, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General and Medical Chemistry named after Prof. V.V. Khorunzhego, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, Biochemical Toxicology and Pharmacology Laboratory, Golikov Research Clinical Center of Toxicology FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3827-4579; eLibrary SPIN: 5800-7966; e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Andrey G. Vasiliev, MD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Elena N. Krasnikova, PhD Chem. Sci., Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 3220-2630; e-mail: enkrasnikova@gmail.com

Tatyana Yu. Kretser, PhD Chem. Sci., Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 3220-2630; e-mail: tkropotova@mail.ru

Igor A. Srago, PhD Chem. Sci., Associate Professor, Department of General and Medical Chemistry of the Prof. V.V. Khorunzhego, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 6345-1745; e-mail: igorsrago@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Эпилептические энцефалопатии и энцефалопатии развития младенческого возраста. Клинические наблюдения. Опыт Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

М.Ю. Фомина, Т.В. Мелашенко

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность изучения эпилептических энцефалопатий и энцефалопатий развития (ЭЭ и ЭР) у детей раннего возраста обусловлена сложностью диагностики данной патологии, особенно в неонатальном и младенческом возрасте, формированием стойкого неврологического дефицита, инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов. Основными причинами неонатальной энцефалопатии являются гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС), перинатальные инфекции, плацентарные аномалии, метаболические расстройства, коагулопатии и церебральные паренхиматозные кровоизлияния в периоде новорожденности. Кроме того, в настоящее время выявлены отдельные генные мутации, ассоциированные с ЭЭ и ЭР. В статье приведены краткие литературные данные об этиологии и клинических вариантах ЭЭ и ЭР младенческого возраста, их роли в формировании в последующем когнитивных и моторных нарушений, расстройств аутистического спектра (включая нарушения социального взаимодействия, развития речи и стереотипии), фармакорезистентной эпилепсии. Показана роль электроэнцефалографического исследования в диагностике эпилептических энцефалопатий неонатального периода. Обоснована необходимость генетического тестирования детей с неонатальными судорогами. В работе описаны также собственные наблюдения четырех пациентов, находившихся в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с диагностированной ранней энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией, с описанием этиологии, клинической картины, особенностей пароксизмальных состояний и их терапии, данных нейровизуализации, электроэнцефалографических феноменов. Показано, что в полиэтиологичной группе новорожденных с судорожным синдромом, даже в первые дни жизни, можно выделить детей с неонатальным дебютом эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития, обоснована необходимость проведения продолженного видео-ЭЭГ-мониторирования и важность генетического тестирования.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, энцефалопатия развития, неонатальные судороги, новорожденные

Как цитировать

Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В. Эпилептические энцефалопатии и энцефалопатии развития младенческого возраста. Клинические наблюдения. Опыт Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. *Педиатр.* 2025;16(2):105–119. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.40.67.010>

DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.40.67.010>

UDC 616.853-009.24-002.8+612.648

Epileptic encephalopathies and developmental encephalopathies of infancy. Clinical observations. The experience of the Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University

Maria Yu. Fomina, Tatiana V. Melashenko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The relevance of studying epileptic encephalopathies and developmental encephalopathies (EE and ER). In young children, it is due to the complexity of diagnosing this pathology, especially in neonatal and infancy, the formation of persistent neurological deficits, disability and social maladaptation of patients. The main causes of neonatal encephalopathy are hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system, perinatal infections, placental abnormalities, metabolic disorders, coagulopathy and hemorrhages during the newborn period. In addition, individual gene mutations associated with EE and ER have now been identified. The article provides brief literature data on the etiology and clinical variants of EE and ER in infancy, their role in the subsequent formation of cognitive and motor disorders, autism spectrum disorders (including disorders of social interaction, speech development and stereotypy), pharmacoresistant epilepsy. The role of electroencephalographic examination in the diagnosis of epileptic encephalopathies of the neonatal period is shown. The necessity of genetic testing of children with neonatal seizures is substantiated. The work also describes the own observations of 4 patients who were in the Perinatal Center of St. Petersburg State Medical University with diagnosed early developmental encephalopathy and epileptic encephalopathy, with a description of the etiology, clinical picture, features of paroxysmal conditions and their therapy, neuroimaging data, electroencephalographic phenomena.

Keywords: epileptic encephalopathy, developmental encephalopathy, neonatal seizures, newborns

To cite this article

Fomina MYu, Melashenko TV. Epileptic encephalopathies and developmental encephalopathies of infancy. Clinical observations. The experience of the Perinatal Center of St. Petersburg State Pediatric Medical University. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):105–119. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.40.67.010>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Термин «энцефалопатия развития» (англ. *developmental encephalopathy*) предложен для описания группы энцефалопатий с дебютом в раннем возрасте, характеризующихся сочетанием когнитивных нарушений и расстройств аутистического спектра (включая нарушения социального взаимодействия, развития речи и стереотипии). При энцефалопатиях развития когнитивные и поведенческие нарушения вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом), и их течение не зависит от лечения антиэпилептическими препаратами. У детей с энцефалопатией развития и эпилепсией и/или выраженной эпилептиформной активности имеет место сочетание энцефалопатии развития с эпилептической энцефалопатией. В этих случаях факторы, связанные с эпилепсией и эпилептиформной активностью, регистрируемой на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), наряду с генетическими факторами, вносят вклад в развитие когнитивных нарушений (значительно усугубляя их), однако, вероятно, не являются определяющими [26]. Эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития (ЭЭ+ЭР) относится к заболеваниям, при которых на когнитивные функции влияют как судорожная, так и интериктальная эпилептиформная активность, а также нейробиологические изменения, лежащие в основе эпилепсии [1, 3, 6, 23].

Наиболее неблагоприятными вариантами эпилептических энцефалопатий являются ранние младенческие формы, приводящие не только к когнитивным, но и, как правило, к тяжелым двигательным нарушениям. В основе энцефалопатии развития могут лежать различные мутации как в генах, так и хромосомные абберации [8].

Спектр причин, приводящих к нарушению развития нервной системы, может варьировать и включать как внутриутробное воздействие или заболевания матери, так и многофакторные причины или нарушения в отдельных генах. В одном из крупнейших исследований, посвященных выявлению причины заболевания у пациентов с нарушением нормального развития неясной этиологии — «Расшифровка нарушений развития» (*The Deciphering Developmental Disorders Study*) — обследовано более 4000 пациентов. Генетическая этиология заболевания (*de novo* мутации в кодирующей области генов, являющиеся причиной заболевания) была установлена в 42% случаев [13].

Обнаружены десятки генов, детерминирующих заболевание, в клинической картине которых имеется эпилепсия с ранним началом и нарушение развития. При этом многие формы ЭЭ и ЭР, как правило, обусловлены мутациями *de novo*, и только в небольшой группе ЭР и ЭЭ с ранним началом отмечается наследование по аутосомно-рецессивному типу от здоровых родителей [10]. Результаты генетических исследований показали, что при отдельных формах ЭЭ, ЭР имеются мутации в одинаковых генах (чаще всего ассоциированы с мутациями в генах, кодирующих белки-регуляторы ионных каналов). В этих случаях формирование ЭЭ или ЭР определяется усилением или ослаблением функции ионных каналов [11]. Примером ЭР и ЭЭ могут служить за-

болевания, ассоциированные с мутациями в гене *SCN2A*. Мутация гена *SCN2A* с потерей функций натриевого канала определяет более позднее начало развития эпилепсии или появление энцефалопатии развития с клинической картиной расстройств аутистического спектра без эпилепсии. Выраженность функций канала в случаях усиления функции канала определяет фенотип эпилептического синдрома. При невысокой активности натриевого канала наблюдается развитие семейных неонатальных судорог (мягкое течение эпилепсии с самокупированием приступов к году жизни в большинстве случаев и отсутствием нарушения психомоторного развития), тогда как значительное усиление функции натриевого канала сопровождается развитием тяжелой ЭЭ с ранним началом эпилепсии и фармакорезистентным течением [4, 7, 22].

Исторически сложилась клинко-электрографическая классификация младенческих эпилептических энцефалопатий. Многие ЭЭ и ЭР, связанные с патогенными вариантами в генах, ассоциированных с развитием эпилепсии, обычно проявляются в раннем детстве. Ранние ЭЭ и ЭР дебютируют на первом году жизни с развитием эпилептических приступов, нередко резистентных к антиэпилептической терапии (АЭП), и сопровождаются задержкой развития, в большинстве случаев значительно выраженной [20, 25]. В этих условиях улучшение нейропознания не наблюдается даже при достижении контроля приступов. Терапевтический эффект противосудорожной терапии неочевиден, однако для некоторых состояний разработаны таргетные методы лечения (например, при туберозном склерозе). У пациентов с прогрессирующими заболеваниями с когнитивными нарушениями и сопутствующей эпилепсией, при которых эпилептиформная активность не влияет или оказывает минимальное влияние на функции центральной нервной системы (ЦНС), может использоваться термин «энцефалопатия развития» (ЭР). Напротив, для тех пациентов, у которых эпилептическая или эпилептиформная активность непосредственно влияет на когнитивные способности, предпочтителен термин «эпилептическая энцефалопатия» (ЭЭ), поскольку большинство из них могут вернуться к своему нормальному или близкому к нормальному исходному когнитивному состоянию при соответствующем вмешательстве. Эти дети нуждаются в агрессивном лечении. Клиницистам следует персонализировать подходы к лечению в зависимости от этиологии ЭЭ и ЭР [5, 24].

Ранние эпилептические энцефалопатии и энцефалопатии развития (ЭЭ и ЭР), обусловленные генетическими причинами, представляют собой заболевания, характеризующиеся дебютом на первом году жизни с развитием эпилептических приступов, нередко резистентных к антиэпилептическим препаратам (АЭП), и задержкой развития, в большинстве случаев значительно выраженной [20, 25].

В настоящее время каталог Онлайн-менделевское наследование у человека (*Online Mendelian Inheritance in Man* — OMIM) насчитывает 89 нозологий в категории «Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия» (РЭЭ),

в том числе 88 типов РЭЭ [19]. Ранее все эти заболевания были обозначены как РЭЭ с соответствующими номерами, некоторые из них имеют особые синдромальные названия. В дальнейшем при введении термина «энцефалопатия развития» (ЭР) всем формам РЭЭ постепенно было присвоено название «энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия» (ЭР+ЭЭ), так как исследователи пришли к выводу, что все РЭЭ представляют собой прежде всего ЭР, которые также сочетаются с ЭЭ. Лишь несколько синдромов имеют отдельные названия (например, синдром Драве) [2, 27].

Фармакорезистентность отмечается у большей части пациентов с младенческими формами ЭЭ. Даже при достижении контроля приступов у детей может не наблюдаться улучшение когнитивных функций и психоречевого развития. С целью купирования приступов проводится достаточно агрессивная антиэпилептическая терапия с применением трех и более антиконвульсантных препаратов. У пациентов с младенческими формами ЭЭ терапевтический эффект антиэпилептических препаратов без учета генетической патологии неочевиден. Для некоторых форм ЭЭ разработаны таргетные методы лечения (например, при tuberозном склерозе). При отдельных формах ЭЭ, как, например, синдром дефицита GLUT1/болезнь де Виво, разработана патогенетическая терапия с использованием кетогенной диеты, которая способна кардинально изменить течение заболевания, значительно уменьшить выраженность судорожного синдрома и снизить когнитивные и речевые нарушения [21].

Изменение и расширение представлений об этой группе заболеваний в настоящее время связано со стремительным развитием нейрогенетики, в том числе и в отношении заболеваний, сопровождающихся эпилепсией [14, 16].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Мы представляем клинические наблюдения пациентов, находившихся в перинатальном центре Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с периода новорожденности. У четырех детей за 2022–2023 годы установлен диагноз «энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия». Всем пациентам проводилось нейрофизиологическое, нейровизуализационное исследование в динамике, все пациенты обследованы генетиком, и им проведено генетическое тестирование (полноэкзомное секвенирование, секвенирование панелей генов «Наследственные эпилепсии», «Большая неврологическая панель»), что является необходимым методом для верификации диагноза [2, 15].

Пациентка 1

Девочка родилась от четвертой беременности (предыдущие беременности: первая — срочные роды, вторая — самопроизвольный выкидыш на ранних сроках, третья — срочные роды), протекавшей на фоне железодефицитной анемии, варикозной болезни вен, миомы матки. Роды третьи, срочные, околоплодные воды окрашены меконием.

Состояние девочки при рождении расценено как удовлетворительное, масса ребенка составила 3550 г, длина тела 55 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. На третьи сутки жизни у ребенка отметили аномальные движения глазных яблок, после чего развился билатеральный тонико-клонический приступ. Доставлена из родильного дома в Детскую городскую больницу № 17 в тяжелом состоянии, приступ был купирован введением Сибазона. При поступлении отмечались синдром угнетения деятельности ЦНС, снижение спонтанной двигательной активности и мышечного тонуса, патологические движения глазных яблок — отведение вверх и вправо, клонусы в правых конечностях, оральные автоматизмы, стойкая брадикардия (до 90 ударов в минуту). Изменений в биохимических тестах не выявлено. Нейросонография — без патологии. Для исключения нейроинфекции проведена люмбальная пункция, воспалительных изменений в спинномозговой жидкости не выявлено. При записи ЭЭГ зарегистрирован иктальный паттерн. У пациентки отмечалась девиация глазных яблок вверх и «обмякание», на ЭЭГ синхронно регистрировалась эпилептическая активность в виде комплексов «острая-медленная» волна в правой затылочной области с последующим диффузным распространением. Назначен фенобарбитал в нагрузочной дозе 20 мг/кг в сутки, затем добавлена вальпроевая кислота (Конвулекс 30 мг/кг в секунду), пиридоксин. С седьмых суток жизни на ЭЭГ регистрируется паттерн «вспышка-подавление», продолжают ежедневные стереотипные пароксизмы, сопровождающиеся десатурацией, девиацией глазных яблок, «обмяканием».

В связи с некупируемым судорожным синдромом в возрасте 14 суток девочка переведена в Перинатальный центр СПбГПМУ. Диагноз при переводе: «младенческая эпилепсия?». Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза». Состояние ребенка при поступлении средней степени тяжести, обусловлено неврологической симптоматикой. Помещена на пост интенсивной терапии. Витальные функции сохранены. Кислородонезависима, оксигенирована достаточно, респираторной поддержки не требовала. Неврологический статус при поступлении: двигательная активность снижена. Крик громкий, раздраженный. Глаза открывает, взгляд не фиксирует, не следит. Отмечается горизонтальный непостоянный нистагм. Зрачки D=S, реакция на свет живая. Голова правильной формы. Большой родничок 1,5×1,5 см. Лицо симметрично, язык по средней линии, подвижен. Мышечный тонус симметричный, диффузно снижен. Сухожильные рефлексы вызываются, быстро истощаются, симметричные. Неонатальные автоматизмы угнетены. Отмечалась серия приступов в виде миоклонических подергиваний век и генерализованных вздрагиваний, которые были купированы введением Мидазолама 0,05 мг/кг. Назначен леветиретакам, с постепенной титрацией дозы до 30 мг/кг в сутки. За время наблюдения в клинике Перинатального центра (в течение 4 месяцев) у ребенка отмечались полифокальные моторные и миоклонические приступы в виде подергивания век, сокращения мимической мускулатуры,

вздрагиваний, девиаций глазных яблок вправо, вертикального нистагма (симметричные вертикальные саккадирующие движения глазных яблок — окуломоторные приступы), клонические приступы верхних конечностей, преимущественно правой. Приступы купировались самостоятельно. На фоне увеличения доз противосудорожных препаратов одновременно уменьшалась их частота и продолжительность, после чего наблюдалась отрицательная динамика.

Нейровизуализация проводилась в динамике, при нейросонографии патологии не выявлено, на 16-е сутки жизни выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. МР-признаков очаговых изменений головного мозга нет. Контроль МРТ проведен 30.03.2022 года (девочке 2,5 месяца) — признаков патологических изменений головного мозга не выявлено. В сравнении с данными МР-исследования от 01.02.2022 года — без отрицательной динамики. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике регистрировалась эпилептиформная активность, паттерн «вспышка-угнетение» трансформировался в вариант типичной гипсаритмии. Затем регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность с акцентом эпилептиформных изменений в правой лобно-височной области. В динамике отмечена негативная тенденция к доминированию паттерна «вспышка-угнетение» в возрасте 3 месяца.

По решению консилиума, ввиду нарастания частоты судорожных приступов, изменения их характера (флексорные инфантильные спазмы) и паттерна гипсаритмии на ЭЭГ, начата гормональная терапия (Метилпреднизолон 3 мг/кг в сутки при динамическом контроле артериального давления (АД), уровня глюкозы в плазме, клинического анализа крови). Эффекта не отмечено, учитывая продолжающиеся эпилептические приступы, значительное отставание в развитии, отрицательную динамику ЭЭГ на фоне гормональной терапии, решено добавить третий антиэпилептический препарат — клоназепам с титрацией от 0,01 мг/кг в сутки до 0,05 мг/кг в сутки. На этом фоне сократилась частота серий и общее количество приступов в виде флексорных спазмов. Однако, учитывая злокачественное течение эпилептической энцефалопатии, фар-

макорезистентность на фоне комбинированной терапии, рекомендовано назначить Вигабатрин (Сабрил) со стартовой дозой 50 мг/кг в сутки с последующим увеличением дозы до 100 мг/кг в сутки. За время наблюдения в клинике СПбГПМУ с января 2022 по апрель 2022 года, по результатам проведенных обследований исключена метаболическая энцефалопатия (тандемная масс-спектрометрия, активность биотинидазы, аммиак крови, органические кислоты мочи в пределах нормы). 02.03.2022 года проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS секвенирования, панель «Наследственные эпилепсии» для выявления причины развития эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития младенчества. Выявлены варианты, имеющие один или несколько значимых признаков патогенности. Вариант 1 (вероятно патогенный) Chr22:31906203 A>G, в гетерозиготном состоянии, в гене *DEPDC5* ENST00000651528, с.4520-2A>G, глубина прочтения 131. Заболевание, ассоциированное с патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене: Epilepsy, Familial focal, with variable foci 1 (604364), с ауто-сомно-доминантным типом наследования AD. Также выявлены варианты с неизвестным клиническим значением. Первый вариант (1). Chr 12:42460643 G>C, гетерозиготный, в гене *PRICKLE1*, ENST00000345127, с. 1662C>G, p.Asn554Lys, 250. Заболевание, ассоциированное с геном: Epilepsy, progressive myoclonic 1B (612437), AR. Второй вариант (2) с неизвестным клиническим значением. Chr.19:13253065G>A, гетерозиготный, в гене *CACNA1A*, ENST00000360228, с.4792C>T, p.Arg1598Trp, 250. Заболевание ассоциировано с геном: Development and epileptic encephalopathy 42 (617106), AD. Генетиком рекомендовано сопоставление фенотипа пациентки с фенотипом заболеваний, ассоциированных с геном, и обследование родителей для установления происхождения варианта (*de novo* или наследуемый) с помощью секвенирования по Сэнгеру трио (пробанд и биологические родители). У родителей ребенка вариант с.4520-2A>G в гене *DEPDC5* не найден, что позволяет считать этот вероятно патогенный вариант, возникший *de novo* и являющийся причиной заболевания у ребенка.



Рис. 1. Пациентка 1. Возраст 14 дней, региональная эпилептиформная активность

Fig. 1. Patient 1. Age 14 days, regional epileptiform activity

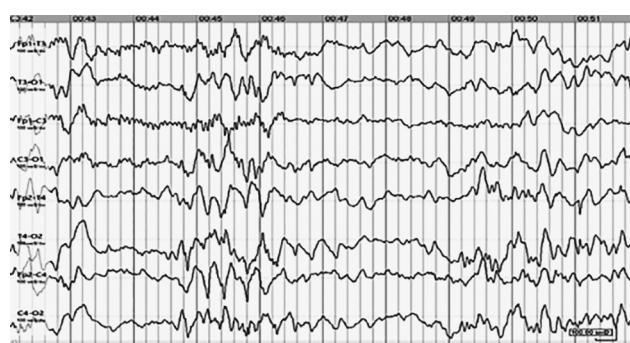


Рис. 2. Пациентка 1. Возраст 16 дней, формирование паттерна «вспышка-угнетение»

Fig. 2. Patient 1. Age 16 days, the formation of the “flash-suppression” pattern

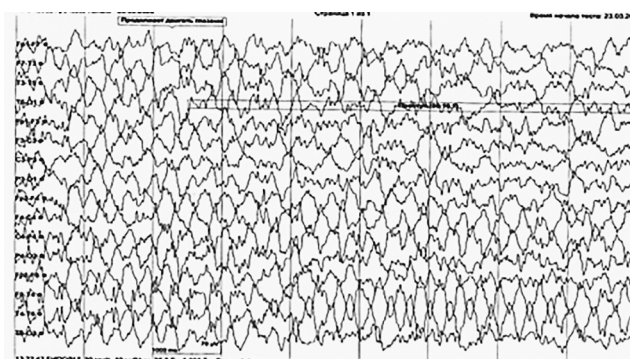


Рис. 3. Пациентка 1. Возраст 1 месяц. Иctalный паттерн. Приступ: девиация глазных яблок вверх и влево, «обмякание», десатурация. Региональная эпилептическая активность в правых лобно-височных отведениях

Fig. 3. Patient 1. Age 1 month. The ictal pattern. Attack: deviation of the eyeballs up and to the left, desaturation. Regional epileptic activity in the right frontal-temporal leads

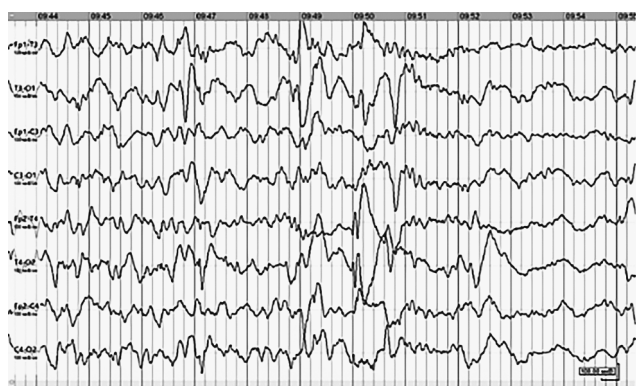


Рис. 4. Пациентка 1. Возраст 1 месяц. Мультирегиональная эпилептиформная активность

Fig. 4. Patient 1. Age 1 month. Multiregional epileptiform activity

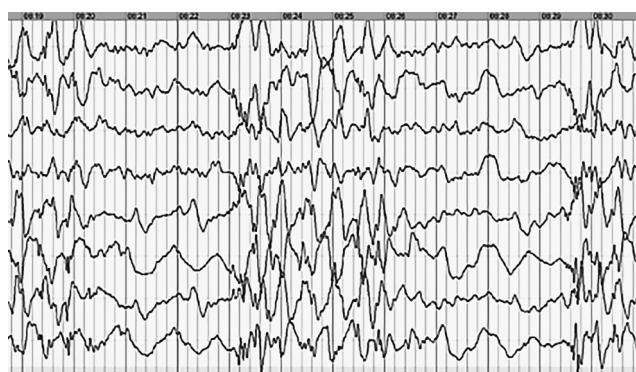


Рис. 5. Пациентка 1. Возраст 2 месяца. Возобновление регистрации паттерна «вспышка-угнетение»

Fig. 5. Patient 1. Age 2 month. The resumption of registration of the "flash-suppression" pattern

Полученная совокупность данных позволяет считать выявленный генетический вариант у ребенка причиной развития эпилептических приступов и энцефалопатии.

Динамические изменения электрофизиологической активности, зарегистрированные на ЭЭГ пациентки, представлены на рисунках 1–5. Обращает на себя внимание персисти-

рование злокачественного паттерна «вспышка-угнетение» с первых недель жизни до 3 месяцев.

В настоящее время пациентке 1 год 11 месяцев. Девочка находится под наблюдением специалистов СПбГПМУ, отстает в психоречевом и моторном развитии (самостоятельно ходит с 1 года 7 месяцев, речевой продукции нет, однако обращенную речь понимает, выполняет простые инструкции, начала манипулировать предметами), сохраняются редкие фокальные эпилептические приступы на фоне постоянной антиэпилептической терапии, на ЭЭГ — региональная эпилептиформная активность. Диагноз: Ранняя эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития, обусловлена мутацией в гене *DEPDC5* и ассоциированная с развитием Epilepsy, Familial focal, with variable foci 1 (604364), с аутосомно-доминантным типом наследования.

Пациент 2

Ребенок от четвертой беременности, четвертых срочных родов на 38-й неделе (старшие дети здоровы). Беременность протекала на фоне хронического фарингита, анемии, вагинита, миомы матки, угрозы прерывания в 8 недель. При рождении вес 3280 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписан из роддома на 4-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. Отмечалась неонатальная желтуха, плохо сосал и мало прибавлял в весе. 14.05.2022 года (25-й день жизни) мама отметила, что ребенок бледен, сонлив, зарегистрирован эпизод апноэ, после чего развился билатеральный тонико-клонический приступ. Госпитализирован в Калининградскую детскую областную больницу. Ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких 16.05.2022 года, проводилась противосудорожная терапия: Сибазон, Паглюферал, леветирацетам (Кеппра), клоназепам. ИВЛ продолжена до 25.05.2022 года, так как на фоне противосудорожной терапии судороги не купировались. Приступы: девиация глазных яблок, асимметричные флексорные спазмы, периодически с вовлечением дыхательной мускулатуры. Переведен в Перинатальный центр СПбГПМУ в возрасте 1 месяца 12 дней в связи с некупированными судорогами, имеющими тенденцию к статусному течению. На фоне проводимой поликомпонентной антиэпилептической терапии, которая включала леветирацетам 10 мг/кг в секунду, фенобарбитал 5 мг/кг в секунду, клоназепам 0,25 мг/с, частота приступов снизилась незначительно. При поступлении реакция на осмотр снижена, угнетен, не кричит, взгляд не фиксирует. Голова округлой формы, кости черепа плотные. Большой родничок 2,0×2,0 см. Малый родничок закрыт. Зрачки симметричные. Мышечный тонус меняющийся, скованность, мелкоамплитудный непостоянный тремор в покое. Отмечались ежедневные фокальные судорожные пароксизмы с окуломоторным, вегетативным (субфебрилитет во время и в течение 2–3 часов после приступа) компонентами, длительностью до 30–60 секунд, частотой до 8–10 в сутки. На фоне коррекции антиэпилептической терапии (леветирацетам 35 мг/кг в секунду, фенобарбитал 5 мг/кг в секунду, преднизолон 1 мг/кг в секунду)

приступы продолжались. После короткого курса ацетазоламида 10 мг/кг в секунду прекратилось развитие гипертермии во время приступа. Характер приступов изменился в возрасте 2 месяцев — вегетативные компоненты регрессировали, но развились полифокальные миоклонии с преобладанием в мышцах верхних конечностей и фациальных мышцах (до 2–3 минут), с частыми аксиальными спазмами до 1–2 секунд, сопровождающиеся криком. После приступа и между приступами ребенок был сонлив, отсутствовало самостоятельное сосание, что потребовало перевода младенца на зондовое кормление. В возрасте 3 месяцев проведена коррекция противосудорожной терапии (отмена фенобарбитала, гормональной терапии, назначен топирамат с титрацией 0,5–1–1,5 мг/кг в секунду, клоназепам 0,1 мг × 2 с, курс пиридоксина 5% 10 мг/с (10 дней). После этого приступы временно прекратились, сохранялась нормотермия, ребенок начал самостоятельно сосать из рожка, появились прибавки в весе. Сохранялась задержка психомоторного развития — отсутствие фиксации взгляда, гуления, развития моторного праксиса. В 4 месяца возобновились частые (до 20 раз в сутки) приступы с тоническим напряжением аксиальной и конечностной мускулатуры, криком, адверсией глазных яблок, с последующим вращательным движением. Длительность приступа составляла 20–30 секунд, после приступа ребенок засыпал. В возрасте 6 месяцев наблюдались флексорные спазмы во время бодрствования, частые, серийные. Результаты исследования ДНК методом NGS-секвенирования (выполнено клиническое секвенирование экзона): выявлена гетерозиготная мутация в гене (патогенный вариант) *SCN2A* (вариант нуклеотидной последовательности: chr2:165307927A>G; c.466A>G, с а/к заменой p.Lys156Glu). Мутация ассоциирована с ранней эпилептической энцефалопатией и энцефалопатией развития 11-го типа (OMIM 613721) с аутосомно-доминантным типом наследования. Проведена верификации NGS-варианта референсным методом (секвенирование по Сенгеру) у пробанда и его родителей.

После получения данных молекулярно-генетического обследования назначена дополнительно таргетная терапия — окскарбамазепин 10 мг/кг в секунду с последующим увеличением дозы до 15 мг/кг в секунду. Наблюдался непродолжительный положительный эффект. Ребенок находился в отделении патологии недоношенных и детей грудного возраста СПбГПМУ с 02.06.2022 по 24.08.2022 года (4 месяца). ЭЭГ монитировали с неонатального периода, продолжительно регистрировался паттерн «вспышка-подавление», затем диффузная эпилептиформная активность. В настоящее время при проведении видеоЭЭГ-мониторинг во время бодрствования фоновый паттерн замедлен, продолженное замедление основного ритма до дельта-диапазона в правых височных, теменных, затылочных отведениях, с включением острых волн. Во время сна регистрируется региональная эпилептиформная активность в левых центральных отведениях, иногда с распространением на гомолатеральные лобные, височные отведения.

Результаты нейровизуализации в динамике: МРТ головного мозга проведена в возрасте 8 и 12 недель жизни. При первичном исследовании структурных, демиелинизирующих, атрофических изменений не обнаружено. На контрольной МРТ визуализировался очаг изменения МР сигнала (повышения на T2 ВІ и Flair, изоинтенсивный на T1ВІ) в заднем отделе зрительного бугра слева, незначительное расширение периваскулярных пространств по ходу пенистрирующих сосудов в зрительных буграх с двух сторон. При магнитно-резонансной спектроскопии (контрольная МРТ в 12 недель) головного мозга в базальных ядрах соотношение метаболитов не изменено. В белом веществе прецентральной и постцентральной извилин отмечается снижение концентрации NAA/N-ацетил аспартат, в медиобазальных структурах височных долей отмечается увеличение соотношения Cho (холин)/NAA за счет увеличения концентрации холина.

На рисунках 6, 7 представлены данные ЭЭГ ребенка в динамике.

На электроэнцефалограмме регистрируются полиморфный паттерн, участки диффузной эпилептиформной активности, высокоамплитудные деформированные комплексы «острая волна — медленная волна», фрагменты

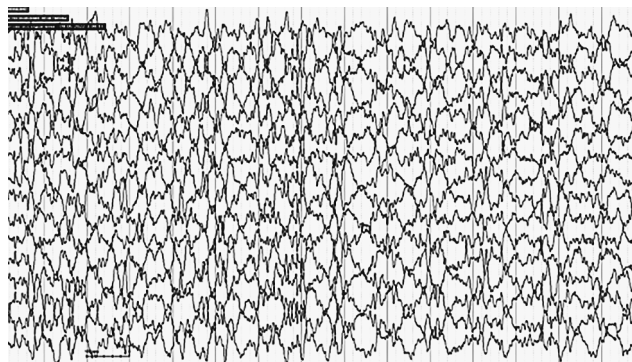


Рис. 6. Пациент 2. Возраст 1,5 месяца. Диффузная эпилептиформная активность

Fig. 6. Patient 2. Age 1,5 month. The areas of diffuse epileptiform activity

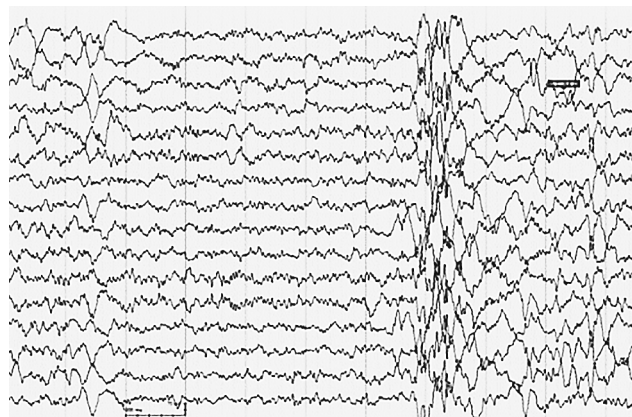


Рис. 7. Пациент 2. Возраст 2 месяца. Иктальный паттерн

Fig. 7. Patient 2. Age 2 months. The ictal pattern

паттерна «вспышка-угнетение», с удлинением участков подавления после возникновения приступов.

На рисунке 7 представлены данные видео-ЭЭГ-мониторинга ребенка от 08.06.2022 года. На ЭЭГ — генерализованная билатеральная активность «острые волны» с постепенным замедлением частоты и повышением амплитуды острых волн, последующим замедлением паттерна и высокоамплитудными заостренными дельта-волнами.

В настоящее время к 1 году 7 месяцам сохраняется грубая задержка психомоторного развития, моторных и речевых навыков нет (голову не поднимает, не фиксирует взгляд, не интересуется игрушками, не реагирует на свое имя). Спастический тетрапарез. Получает комбинированную антиэпилептическую терапию. Вес ребенка 9 кг. Окскарбазепин (Трилептал) 1,5 мл 2 раза, фризийум 5 мг 2 раза, Левитирацетам (кеппра) 2 мл 2 раза, топирамат 12,5 мг 2 раза в сутки. Приступы сохраняются в виде сокращения мускулатуры лица во время сна, в дневное время при засыпании возникает сокращение мышц конечностей, их приведение к туловищу, и периодически появляется гримаса на лице.

Диагноз: Эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития 11-го типа (613721), аутосомно-доминантный тип наследования.

Пациент 3

Ребенок от пятой беременности (первая беременность — роды на 24-й неделе, ребенок умер, вторая и третья беременности — выкидыши на ранних сроках, четвертая беременность — анэмбриония), протекавшей на фоне нарушения жирового обмена III степени, угрозы прерывания, отеков, миомы матки. Роды вторые срочные, на сроке 37 2/7 недель. Экстренное кесарево сечение по причине несостоятельности рубца на матке. Масса тела при рождении 2970 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Переведен в отделение патологии новорожденных на 1-е сутки жизни в связи с наличием шума в сердце. Выявлен врожденный порок сердца (ВПС): полная форма атриовентрикулярного канала (АВК), дефект межжелудочковой перегородки мембранозный 8 мм, первичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) 3 мм, вторичный дефект ДМПП 9 мм, сброс слева направо. Полости сердца равномерно расширены. Недостаточность митральной порции АВК II степени. Ребенок переведен из отделения патологии новорожденных Псковского клинического перинатального центра в Перинатальный центр СПбГПМУ в возрасте 24 дней с диагнозом: ВПС АВК полная форма, ХСН ФК 2 для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения. Проведено оперативное лечение — сужение легочной артерии. На 5-е сутки в послеоперационном периоде (ребенку 1 месяц) возник эпизод тонико-клонических судорог, сопровождающийся гиперсаливацией, десатурацией, тахикардией до 190 ударов в минуту и артериальной гипертензией. Назначена противосудорожная терапия — титрование мидазолама, Паглюферал. Лабораторные показатели в норме,

электролитных и метаболических изменений не отмечалось. В связи с сохраняющимися судорожными эпизодами, не купированными болюсным введением Сибазона, назначен вальпроат (Конвулекс внутривенно, до 20 мг/кг в сутки). Инфузия Сибазона переведена на постоянный режим в дозе до 0,8 мг/кг в час. По данным ЭЭГ зарегистрирована диффузная ритмичная тета-активность с акцентом в передних отведениях. На фоне проводимой терапии судороги купированы в течение трех суток. Инфузия Сибазона прекращена. Противосудорожная терапия вальпроевой кислотой (Конвулекс) продолжена. Приступы возобновились, генерализованные тонико-клонические пароксизмы с вегетативным компонентом (подергивания век, губ, умеренная гиперсаливация), тахипноэ (частота дыхания до 75 в минуту), с выраженным участием вспомогательной мускулатуры. Назначен левитирацетам (Кеппра). На этом фоне купированы билатеральные тонико-клонические приступы, однако фокальные моторные пароксизмы сохранялись, их частота достигала 20 эпизодов за сутки на фоне комбинированной антиэпилептической терапии.

Ребенок осматривался неврологом в 1 месяц, реагировал на осмотр. Двигательная активность была умеренно снижена. Глаза открывал, взгляд кратковременно фиксировал. Зрачки D=S, фотореакция положительная, симметричная. Голова округлой формы. Кости черепа плотные. Большой родничок 2,5×2,5 см, малый родничок открыт, 0,3×0,3 см. Мышечный тонус повышен. Поза полупрогнутой. Рефлексы новорожденных вызывались, симметричны, быстро истощались. В дальнейшем диагностировано отставание в моторном и психическом развитии. К 5 месяцам ребенок не удерживал голову, не переворачивался, не интересовался игрушками, комплекс оживления не был сформирован.

В динамике проводилась электроэнцефалография (видео-ЭЭГ-мониторинг). При первичной записи регистрировалась региональная эпилептиформная активность в левых лобно-центральных отведениях — пик-волна, амплитудой до 200 мкВ. Зафиксированы иктивные паттерны — при засыпании зарегистрировано 6 стереотипных продолжительностью от 10 секунд до 2 минут. Сокращение мускулатуры нижних конечностей, адверсия головы вправо, тонический спазм. Синхронно на ЭЭГ регистрировалась региональная активность в виде комплексов «острая-медленная» волна в левой лобно-височной области. В динамике в течение всего периода сна на ЭЭГ регистрировалась региональная эпилептиформная активность с морфологией острых волн и комплексов «пик/острая — медленная волна», локализованная в лобно-височных отведениях слева, с периодическими (до 40% активности) эпизодами латерализации и редкими (до 10% активности) — распространения на симметричные отведения справа. Амплитуда комплексов достигала 170 мкВ, продолжительность — до 0,4 секунд; индекс представленности эпилептиформной активности 5–10% (до 30% на отдельных эпохах анализа). Помимо описанной выше эпилептиформной активности в левых отведе-

ниях регистрируется значительное количество диффузной медленноволновой активности, представленной одиночными и группирующимися дельта-волнами. Индекс представленности эпилептиформной активности (до 40–50%) увеличился к 4 месяцам.

Нейровизуализация проводилась трижды (МРТ головного мозга). В 1 месяц МРТ головного мозга выявила на фоне незавершенной миелинизации изменения глубокого вещества правой лобной доли, которые могут соответствовать петехиальным геморрагиям. В возрасте 2 месяца МРТ в сравнении без существенной динамики — изменения глубокого белого вещества правой лобной доли могут соответствовать петехиальным геморрагиям, вероятно аналогичные изменения в левой лобной доле. В 3 месяца ранее выявленные очаги в белом веществе головного мозга не определялись. Выявлена наружная и внутренняя неокклюзионная гидроцефалия.

Приступы сохранялись, проводилась коррекция терапии, относительная стабилизация состояния (уменьшение количества приступов, их продолжительности) отмечена при назначении следующей схемы: топирамат в дозе 2,0 мг/кг в сутки перорально, клоназепам в дозе 0,35 мг в сутки; левитирацетам (Кеппра) в дозе 50 мг/кг в сутки перорально. По решению консилиума назначен Вигабатрил (Сабрил) в дозе до 125 мг/кг в сутки, без эффекта.

Проведено генетическое тестирование методом NGS секвенирования (панель «Наследственные эпилепсии»). Выявлены следующие варианты с неизвестным клиническим значением: chr1:11114818T>C, гетерозиготный, в гене *MTOR* ENST00000361445 c.7159A>G p.Met2387Val 123chr1:11114818T>C., ассоциирован с SMITH-KINGSMORE SYNDROM; chr2:188997204G>A, гетерозиготный, *COL3A1* ENST00000304636 c.1801G>A p.Gly601Arg 1282. EHLERS-DANLOS SYNDROME; chr5:161873187C>G, гетерозиготный, *GABRA1*, ENST00000393943 c.326C>G p.Thr109Arg 202, DEEP 19 тип; chr5:177211383T>C, гетерозиготный, *NSD1* ENST00000439151 c.2984T>C p.Leu.995Pro 248, SOTOS; chr7:83367586T>A, гетерозиготный, *SEMA3E* ENST00000643230 c.2328A>T p.Ter776Cysext 179 CHARGE syndrome (214800), AD; chr7:103604470G>A, гетерозиготный, *RELN* ENST00000428762 c.3022C>T p.Arg1008Cys 290 Lissencephaly 2 (Norman-Roberts type) (257320), AR {Epilepsy, familial temporal lobe, 7} (616436), AD; chr12:49028880C>T Гетерозиготный *KMT2D* ENST00000301067 c.14330G>A p.Gly4777Asp 229. Kabuki syndrome 1 (147920), AD; chr13:39682248A>G гетерозиготный *COG6* ENST00000455146 c.772A>G p.Arg258Gly 166. Генетиком рекомендовано сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний, ассоциированных с выявленными мутациями в вышеперечисленных генах и обследование родителей для установления происхождения варианта (*de novo*/наследуемый). В настоящее время уточняющих данных нет. Предположительно, на основании сопоставления фенотипа пациента с полученными результатами возможна генетическая эпилепсия, вызванная

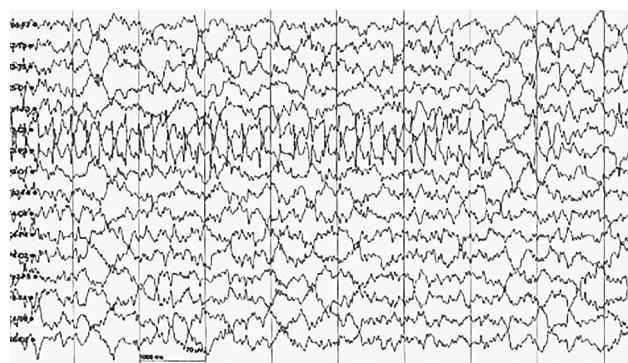


Рис. 8. Пациент 3. Возраст 3 месяца. Иctalный паттерн на ЭЭГ. Продолжительный (11 минут) фокальный моторный пароксизм

Fig. 8. Patient 3. Age of 3 month. The pattern of the patient's attack. Prolonged (11 minutes) focal motor paroxysm

мутацией в гене *GABRA1*, ранняя ЭЭ и ЭР 19-го типа (OMIM 615744).

На рисунке 8 представлен фрагмент ЭЭГ пациента в момент продолжительного фокального моторного приступа.

Пациент поступил в клинику СПбГПМУ повторно, для коррекции ВПС в возрасте 1 года 3 месяцев. Речевых и моторных навыков нет. Сохраняются ежедневные полиморфные приступы (до 10 эпизодов в сутки) на фоне приема комбинированной противосудорожной терапии.

Диагноз: Ранняя эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития. Сопутствующий: Врожденный порок сердца: Общий атриовентрикулярный канал, полная сбала-нированная форма. Недостаточность кровообращения 2А степени.

Пациент 4

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне обострения хронического холецистита в 23 недели, потребовавшего стационарного лечения, маловодия. Роды первые, путем операции планового кесарева сечения по поводу тазового предлежания плода. При рождении оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, вес 3050 г, длина 55 см. После рождения состояние мальчика расценено как среднетяжелое, закричал не сразу. Выявлена выраженная гиподинамия, диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия. Из-за снижения сосательного рефлекса переведен на зондовое кормление. Госпитализирован в стационар по месту жительства на 6-е сутки жизни с диагнозом: «врожденная мышечная гипотония». Проблема вскармливания новорожденного. Неонатальная желтуха. Состояние при поступлении тяжелое за счет морфофункциональной незрелости, недостаточного питания. Гипотония мышц, снижение тургора мягких тканей, позу не удерживает, рефлексы новорожденных снижены. По представленным данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва) исключены первичные иммунодефициты, варианты спинальной мышечной атрофии. В 1 месяц для уточнения диагноза «врожденная миопатия» доставлен в Перинатальный центр СПбГПМУ. Состояние ребенка тяжелое. Сохраняется

Таблица 1. Клинические, нейрофизиологические и нейровизуализационные данные детей с эпилептической энцефалопатией и энцефалопатией развития**Table 1.** Clinical, neurophysiological and neuroimaging data of children with epileptic encephalopathy and developmental encephalopathy

Пациент / пол / возраст / Patient / gender / age	1 / женский / female 1 год 11 месяцев / 1 year 11 months	2 / мужской / male 1 год 8 месяцев / 1 year 8 months	3 / мужской / male 1 год 6 месяцев / 1 year 6 months	4 / мужской / male 1 год 1 месяц / 1 year 1 month
Перинатальный анамнез / Perinatal history	Отягощен / Abnormal	Отягощен / Abnormal	Отягощен / Abnormal	Отягощен / Abnormal
Диагноз при поступлении в ПЦ СПбГПМУ / Diagnosis upon admission to PC of St. Petersburg State Medical University	ПГПЦНС, дебют эпилепсии / Perinatal CNS lesion the debut of epilepsy	ПГПЦНС, судорожный синдром / Perinatal CNS lesion neonatal seizures	ПГПЦНС, судорожный синдром / Neonatal seizures	ПГПЦНС, миопатический синдром / Perinatal CNS lesion, myopathy
Этиология / Etiology	Генетическая эпилепсия, вызванная мутацией в гене <i>DEPDC5</i> / Genetic epilepsy caused by a mutation in the gene, <i>DEPDC5</i>	Генетическая эпилепсия, вызванная мутацией в гене <i>SCN2A</i> , ранняя ЭЭ и ЭР 11-го типа (OMIM 613721) / Genetic epilepsy caused by a mutation in the <i>SCN2A</i> gene, early EE and DE type 11	Вероятно генетическая эпилепсия ЭЭ и ЭР / Probably genetic epilepsy EE and DE	Вероятно генетическая эпилепсия ЭЭ и ЭР / Probably genetic epilepsy EE and DE
Дебют приступов / The debut of seizures	3-и сутки жизни / 3 days of life	25-е сутки жизни / 25 days of life	1 месяц / 1 month	1 месяц / 1 month
Тип приступов / Type of seizures	Фокальные моторные, окуломоторные, инфантильные спазмы (тонические). Миоклонии / Focal motor, oculomotor, Infantile spasms (tonic). Myoclonia	- Инфантильные спазмы. / Infantile spasms. - Фокальные окуломоторные. / Focal oculomotor. - Билатеральные тонико-клонические. / Bilateral tonic-clonic. - Тонические. / Tonic. - Приступы гипертермии / Attacks of hyperthermia	- Фокальные моторные приступы. / Focal motor. - Билатеральные тонико-клонические приступы. / Bilateral tonic-clonic seizures. - Атонические / Atonic	- Фокальные моторные приступы. / Focal motor. - Инфантильные спазмы / Infantile spasms
Неврологические синдромы / Neurological syndromes	Грубая ЗПМР, вторичная микроцефалия / Developmental delay, secondary microcephaly	- Симптомокомплекс детского церебрального паралича, грубая ЗПМР, моторных, речевых навыков нет. / Cerebral palsy developmental delay, there are no motor and speech skills. - Вторичная микроцефалия / Secondary microcephaly	Грубая ЗПМР, синдром мышечной гипотонии / Developmental delay	Грубая ЗПМР, диффузная мышечная гипотония, псевдобульбарный синдром / Developmental delay, diffuse muscular hypotension, pseudo-bulbar syndrome
МРТ головного мозга в неонатальном периоде / MRI of the brain in the neonatal period	Без патологии / Normal	Без патологии / Normal	Точечные кровоизлияния в лобной доле / Spot hemorrhages in the frontal lobe	Наружная заместительная гидроцефалия / External substitutive hydrocephalus
МРТ головного мозга в постнатальном периоде / MRI of the brain in the postnatal period	Атрофические изменения, смешанная заместительная гидроцефалия / Atrophic changes, external substitutive hydrocephalus	Атрофические изменения, смешанная заместительная гидроцефалия / Atrophic changes, external substitutive hydrocephalus	Наружная заместительная гидроцефалия / External substitutive hydrocephalus	Наружная заместительная гидроцефалия / External substitutive hydrocephalus
Трансформация паттернов ЭЭГ / Transformation of EEG patterns	Паттерн «вспышка-угнетение», типичная гипсаритмия, мультифокальная эпилептиформная активность / "Flash-suppression" pattern, typical hypsarrhythmia, multifocal epileptiform activity	Паттерн «вспышка-угнетение», диффузная эпилептиформная активность, региональное замедление ритма / "Flash-suppression" pattern, diffuse epileptiform activity, regional rhythm retardation	Региональная эпилептиформная активность, диффузная эпилептиформная активность / Regional epileptiform activity, diffuse epileptiform activity	Паттерн «вспышка-угнетение», типичная гипсаритмия, паттерн «вспышка-угнетение» / "Flash-suppression" pattern, typical hypsarrhythmia, "Flash-suppression" pattern

Окончание табл. 1 / Ending of the Table 1

Пациент / пол / возраст / Patient / gender / age	1 / женский / female 1 год 11 месяцев / 1 year 11 months	2 / мужской / male 1 год 8 месяцев / 1 year 8 months	3 / мужской / male 1 год 6 месяцев / 1 year 6 months	4 / мужской / male 1 год 1 месяц / 1 year 1 month
Фармакорезистент- ность / Pharmaco- resistance	+	+	+	+
Исход заболевания / The outcome of the disease	ЗПМР. Редкие фокальные моторные приступы / Gross mental and motor retardation. Rare focal motor attacks	ЗПМР. Фокальные мотор- ные приступы / Gross mental and motor retardation. Focal motor attacks	ЗПМР. Полиморфные приступы / Gross mental and motor retardation daily polymorphic seizures	ЗПМР. Полиморфные приступы / Gross mental and motor retardation daily polymorphic seizures

Примечание: ЗПМР — задержка психомоторного развития; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПГПЦНС — перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Note: MMR — gross mental and motor retardation; MRI — magnetic resonance imaging; perinatal CNS lesion — perinatal hypoxic damage to the central nervous system; EEG — electroencephalography.

общее угнетение, на зрительные и слуховые раздражители не реагирует, поза экстензорная. Большой родничок 2×2 см, нормотоничен. Взгляд не фиксирует, за предметом не следит. Сосательный, глоточный рефлексы сохранены, снижены, отмечается дисфагия. Объем активных движений снижен, пассивные движения в полном объеме. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные и периостальные рефлексы отсутствуют. В это же время отмечены пароксизмальные состояния, вздрагивания.

Учитывая клиническую картину, предполагалось нервно-мышечное заболевание, в связи с чем проведена электромиография, выявлены признаки распространенного поражения моторных и сенсорных волокон демиелинизирующего характера.

Нейровизуализация (МРТ головного мозга). МР-данных за наличие изменений очагового характера в веществе головного мозга не выявлено. Нерезкое расширение субарахноидальных пространств в области полюсов обеих височных долей больше слева, также в области мозжечка. В динамике умеренное расширение наружных ликворных пространств заместительного характера.

Записана рутинная ЭЭГ и выявлен паттерн «вспышка-угнетение», в связи с чем проведен длительный видео-ЭЭГ-мониторинг во время бодрствования и сна. Физиологические паттерны сна не представлены. Фоновый паттерн представлен модифицированной гипсаритмией — паттерн «вспышка-угнетение». За время записи отмечены две серии пароксизмов — серийные флексорные инфантильные спазмы, на ЭЭГ синхронно зарегистрированы диффузные вспышки высокоамплитудных комплексов «острая-медленная волна». Кроме того, во время записи имеются эпизоды девиации глазных яблок, подергивания верхних и нижних конечностей на фоне паттерна «вспышка-угнетение».

Таким образом, на основании регистрации злокачественного паттерна на ЭЭГ и регистрации приступов инфантильных спазмов установлен диагноз: «эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития младенческого возраста». Назначена противосудорожная терапия. Вальпроевая кислота (конвулекс 30 мг/кг в сутки) в монотерапии

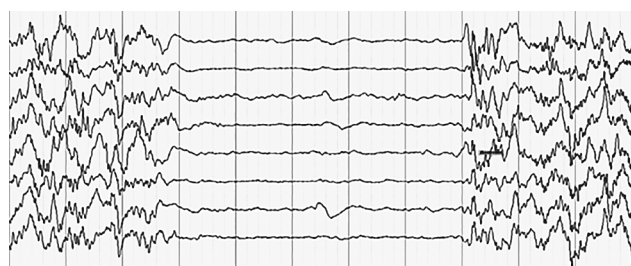


Рис. 9. Пациент 4. Возраст 1 месяц. Фоновый паттерн представлен модифицированной гипсаритмией — паттерн «вспышка-угнетение»

Fig. 9. Patient 4. Age 1 month. EEG. The pattern is represented by a modified hypsarrhythmia — pattern “flash-depression”

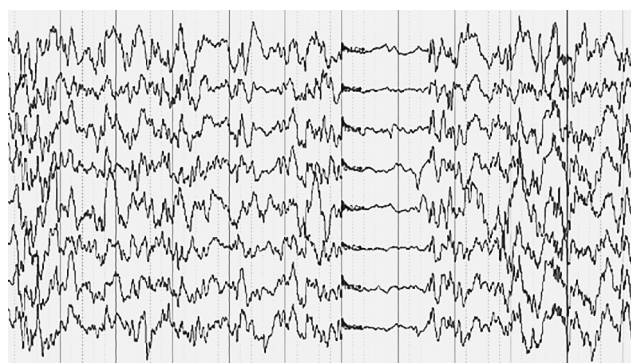


Рис. 10. Пациент 4. Возраст 1,5 месяца. Паттерн приступа — флексорный спазм

Fig. 10. Patient 4. Age 1,5 month. The pattern of the attack is a flexor spasm

и сочетании с леветирацетамом — без эффекта. Сохранились серийные приступы, проведена гормональная терапия с незначительной положительной динамикой. Некоторое уменьшение количества приступов при назначении барбитурата (паглюферал). По решению консилиума терапия скорректирована, вигабатрин (сабрил), отмечена трансформация приступов, не регистрировались инфантильные спазмы, отмечались только фокальные моторные приступы (девиация глазных яблок и тоническое напряжение левых конечностей).

Состояние ребенка остается тяжелым, он значительно отстает в психическом и моторном развитии. В неврологическом статусе — птоз, гипомимия, диффузная мышечная гипотония, в связи с псевдобульбарными расстройствами, приводящими к нарушению глотания, наложена гастростома. На рисунках 9 и 10 представлены межприступная (рис. 9) и иктальная (рис. 10) ЭЭГ пациента.

При генетическом тестировании методом NGS секвенирования («Большая неврологическая панель») выявлены следующие варианты с неизвестным клиническим значением: chr7:117610521G>C, гетерозиготный, *CFTR* ENST00000003084 c.2991G>C p.Leu997Phe 94; chr7:117642566G>A, гетерозиготный, *CFTR*, ENST00000003084 c.3846G>A p.Trp1282* 161, ассоциированы с Congenital bilateral absence of vas deferens (277180), AR Cystic fibrosis (219700), AR. {Bronchiectasis with or without elevated sweat chloride 1, modifier of} (211400), AD. {Pancreatitis, hereditary} (167800), AD. Вариант chr12:23895914A>G, гетерозиготный, *SOX5* ENST00000451604 c.149T>C p.Phe50Ser 110, Lamb-Shaffer syndrome (616803), AD; chr17:50575970A>G, гетерозиготный *CACNA1G*, ENST00000359106 c.1568A>G p.Asp523Gly 32 SPINOCEREBELLAR ATAXIA 42, EARLY-ONSET, SEVERE, WITH NEURODEVELOPMENTAL DEFICITS; SCA42ND.

Проведено обследование родителей для установления происхождения варианта (*de novo*/наследуемый). У здоровой матери пробанда выявлена мутация в гене *SOX5* c.149T>C, p.Phe50Ser, в гетерозиготном состоянии. У отца пробанда мутация в гене *CACNA1G* c.1568A>g, p.Asp523Gly в гетерозиготном состоянии. Подобная ситуация может возникать при неполной пенетрантности гена. Планируется дальнейшее молекулярно-генетическое обследование, полногеномное секвенирование для исключения митохондриальной и другой патологии как причины заболевания.

Диагноз: Ранняя эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития.

В настоящее время приступы не купированы, ребенок значительно отстает в психомоторном развитии.

Обобщая результаты наших наблюдений, в таблице 1 приводим основные данные обследованных пациентов.

Таким образом, у обследованных детей диагностирована эпилептическая энцефалопатия и энцефалопатия развития, в двух случаях верифицированы генетические синдромы. У всех пациентов отмечены характерные для ранних энцефалопатий развития и эпилептических энцефалопатий проявления: как правило, неонатальный дебют эпилепсии, сочетание предшествующих дебюту приступов нарушений развития и/или эпилептиформной активности, влияющих на нейрокогнитивную и поведенческую функции ребенка [17].

Исходя из представленных данных, клиническая манифестация большинства вариантов ЭЭ начинается с судорожного синдрома на первом месяце жизни. Семиотика судорог разнообразна, часто отмечаются фокальные моторные, окуломоторные, миоклонические и генерализованные флексорные приступы по типу инфантильных спазмов. ЭЭГ-изменения так-

же имели сходную картину трансформации: паттерн «вспышка-подавление» регистрировался в первые месяцы жизни у трех пациентов с последующей трансформацией в патологический паттерн «ЭЭГ-гипсаритмия», у всех пациентов регистрировалась грубая задержка формирования электрофизиологической активности с записью диффузной медленноволновой активности. Прогностически неблагоприятным фактором является персистенция паттерна «вспышка-угнетение» [9, 18, 28].

Неврологические нарушения наблюдаются с первого месяца жизни у всех пациентов, у одного характеризовались специфической картиной врожденного миопатического синдрома. Отмечалась особенность неврологических двигательных нарушений у всех пациентов — сохранение двигательных нарушений, и при отдельных формах — аггравация этих нарушений в течение всего периода наблюдения. У всех пациентов структурных врожденных изменений головного мозга не выявлено. С течением заболевания наблюдалось раннее развитие атрофических изменений головного мозга. Все формы ЭЭ, включенные в исследование, имели фармакорезистентное течение. Терапевтическая стратегия включала применение комбинации антиконвульсантов с использованием гормональной терапии. В некоторых случаях отмечался положительный эффект вигабатрина. У всех наблюдаемых пациентов заболевание характеризовалось неблагоприятным течением, с формированием грубого когнитивного, моторного и психоречевого дефицита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, многие формы ранней ЭЭ ассоциированы с генными мутациями и проявляются в неонатальном возрасте, нарушают возрастзависимые пластические процессы в критический период созревания нервной системы [10]. Неблагоприятным критерием нарушения нейрофизиологических возрастзависимых изменений можно считать регистрацию таких патологических ЭЭГ-паттернов, как паттерн «вспышка-подавление», диффузное стойкое замедление формирования электрофизиологической активности (в диапазоне дельта-тета активности). Структурные аномалии, выявляемые при нейровизуализации, не характерны, часто наблюдается развитие церебральной атрофии. Следует отметить, что в настоящее время не разработаны рекомендации для определения стратегии лечения, предикторов исхода и маркеров ответа на лечение. Обзор публикаций показал, что раннее таргетное лечение детей с ЭР может улучшить контроль над приступами и потенциально когнитивные функции. Желательно как можно более раннее достижение контроля над приступами и редукции эпилептиформной активности. Однако терапевтическое вмешательство должно быть адекватным, учитывая нежелательные явления, регистрируемые при комбинированной противосудорожной терапии. Следует помнить, что лечение ограничено неприемлемыми побочными эффектами терапии, в том числе и потенциальным дополнительным негативным воздействием противосудорожных препаратов на поведение и когнитивные функции [12]. Данные клинические

наблюдения редких генетических заболеваний, сложных в диагностике, дебютирующих неонатальными пароксизмами с фармакорезистентным течением, представляют интерес для неонатологов, неврологов и врачей анестезиологов-реаниматологов, работающих в отделениях интенсивной терапии перинатальных центров.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиханов А.А. Эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста. В кн.: Эпилептология детского возраста. А.С. Петрухин, ред. М.: Медицина; 2000: 203–226.
2. Белоусова Е.Д., Шарков А.А. Трудности в диагностике эпилептических энцефалопатий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(11, вып. 2):34–40.
3. Богданова Н.М., Кравцова К.А. Роль кишечной микробиоты в генезе эпилепсии. Детская медицина Северо-Запада. 2024;12(2):102–117. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.56.72.009.
4. Мелашенко Т.В., Лаптиев С.А., Иванов Д.О. Эпилепсии и эпилептические энцефалопатии неонатального/раннего возраста, обусловленные наследственными каналопатиями. Методические рекомендации. СПбГПМУ; 2022.
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Международной противоэпилептической лиги по классификации и дефиниции эпилептических синдромов от 2021 г. Русский журнал детской неврологии. 2022;17(1):6–95. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95.
6. Фомина М.Ю. Неонатальные судороги. В кн.: Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. В.И. Гусева, ред. М.: Медицинское информационное агентство; 2007: 355–443. EDN: OUVXTB.
7. Фомина М.Ю., Ракова М.А., Ефет Е.А., Павлова О.И., Лязина Л.В. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества: описание клинических наблюдений. Педиатр. 2020;11(1):73–81. DOI: 10.17816/PED11173-81.
8. Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В., Пальчик А.Б., Понятишин А.Е. Судороги новорожденных. М.: МЕДпресс-информ; 2023.
9. Aicardi J., Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-bursts pattern. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4-th ed. Ed. J. Roger, M. Bureau et al. Un. Kingdom: John Libbey & Co Ltd; 2005.
10. Hamdan F.F., Myers C.T., Cossette P., Lemay P., Spiegelman D., Lemay P., Spiegelman D., Laporte A.D., Nassif C., Diallo O., Monlong J., Cadieux-Dion M., Dobrzeniecka S., Meloche C., Retterer K., Cho M.T., Rosenfeld J.A., Bi W., Massicotte C., Miguet M., Brunga L., Regan B.M., Mo K., Tam C., Schneider A., Hollingsworth. High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. Am J Hum Genet. 2017;101(5):664–685. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.0089.
11. Happ H.C., Carvill G.L. A 2020 view on the genetics of developmental and epileptic encephalopathies. Epilepsy Curr. 2020;20(2):90–96. DOI: 10.1177/1535759720906118.
12. Kalser J., Cross J.H. The epileptic encephalopathy jungle — from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies. Curr Opin Neurol, 2018;31: 216–222.
13. McRae J.F., Clayton S., Fitzgerald T.W. et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. Nature. 2017;7642(542):433–438.
14. McTague A., Howell K.B., Cross J.H., Kurian M.A., Scheffer I.E. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. Lancet Neurol. 2016;15(3):304–316. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
15. Mercimek-Mahmutoglu S., Patel J., Cordeiro D., Hewson S., Callen D., Donner E.J., Hahn C.D., Kannu P., Kobayashi J., Minasian B.A., Moharir M., Siriwardena K., Weiss S.K., Weksberg R., Snead O.C. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. Epilepsia. 2015;56(5):707–716.
16. Myers K.A., Johnstone D., Dymont D.A. Epilepsy genetics: current knowledge, applications and future directions. Clin Genet. 2019;95(1):95–111. DOI: 10.1111/cge.13414.
17. Nababout R., Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. J Clin Neurophysiol. 2003;20:393–397. DOI: 10.1097/00004691-200311000-00002.
18. Na J.H., Shin S., Yang D., Kim B., Kim H.D., Kim S., Lee J.S., Choi J.R., Lee S.T., Kang H.C. Targeted gene panel sequencing in early infantile onset developmental and epileptic encephalopathy. Brain Dev. 2020;42(6):438–448. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.02.004.

19. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, an online catalog of human genes and genetic disorders. Available at: <https://omim.org> (accessed: 05.04.2025).
20. Patel J., Mercimek-Mahmutoglu S. Epileptic encephalopathy in childhood: a stepwise approach for identification of underlying genetic causes. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1164–1174. DOI: 10.1007/s12098-015-1979-9.
21. Raga S., Specchio N., Rheims S., Wilmshurst J.M. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord.* 2021;23(1):40–52. DOI: 10.1684/epd.2021.1244.
22. Reynolds C., King M.D., Gorman K.M. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:117–122.
23. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512–521.
24. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy”. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:11–14.
25. Specchio N., Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain.* 2021;144(1):32–43.
26. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferriero D.M., Schor N.F., Finkel R.S., Gropman A.L., Pearl P.L., Shevell M. Swaiman's pediatric neurology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier; 2017.
27. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I.E., Alsaadi T., Bogacz A., French J.A., Hirsch E., Jain S., Kaneko S., Riney K., Samia P., Snead O.C., Somerville E., Specchio N., Trinka E., Zuberi S.M., Balestrini S., Wiebe S., Cross J.H., Perucca E., Moshé S.L., Tinuper P. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1333–1348. DOI: 10.1111/epi.17237.
28. Wong-Kisiel L., Nickels K. EEG of age-dependent epileptic encephalopathy in infancy and early childhood. *Epilepsy Res Treat.* 2013;2013:743203. DOI: 10.1155/2013/743203.

REFERENCES

1. Alikhanov A.A. Epileptic encephalopathies of early childhood. In the book: *Epileptology of childhood*. A.S. Petrukhin, ed. Moscow: Medicine; 2000: 203–226. (In Russian).
2. Belousova E.D., Sharkov A.A. Difficulties in the diagnosis of epileptic encephalopathies. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2019;119(11, issue. 2):34–40. (In Russian).
3. Bogdanova N.M., Kravcova K.A. The role of the intestinal microbiota in the genesis of epilepsy. *Children's Medicine of the North-West.* 2024;12(2):102–117. DOI: 10.56871/CmN-W.2024.56.72.009. (In Russian).
4. Melashenko T.V., Laptiev S.A., Ivanov D.O. Epilepsies and epileptic encephalopathies of neonatal/early age caused by hereditary channelopathies. Methodological recommendations. St. Petersburg State Medical University; 2022. (In Russian).
5. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. Definition and classification of epilepsy. The project of the International Antiepileptic League on the classification and definition of epileptic syndromes from 2021. *Russian Journal of Pediatric Neurology.* 2022;17(1):6–95. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-6-95. (In Russian).
6. Fomina M.Y. Neonatal seizures. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children. V.I. Guzeva, ed. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2007. EDN: OUVXTB (In Russian).
7. Fomina M.Yu., Rakova M.A., Efet E.A., Pavlova O.I., Lyazina L.V. Malignant migrating partial seizures of infancy: description of clinical observations. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2020;11(1):73–81. DOI: 10.17816/PED11173-81. (In Russian).
8. Fomina M.Yu., Melashenko T.V., Palchik A.B., Ponyatishin A.E. Convulsions of newborns. Moscow: MEDpress-inform; 2023. (In Russian).
9. Aicardi J., Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-bursts pattern. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4-th ed. Ed. J. Roger, M. Bureau et al. Un. Kingdom: John Libbey & Co Ltd; 2005.
10. Hamdan F.F., Myers C.T., Cossette P., Lemay P., Spiegelman D., Lemay P., Spiegelman D., Laporte A.D., Nassif C., Diallo O., Monlong J., Cadieux-Dion M., Dobrzeniecka S., Meloche C., Retterer K., Cho M.T., Rosenfeld J.A., Bi W., Massicotte C., Miguët M., Brunga L., Regan B.M., Mo K., Tam C., Schneider A., Hollingsworth. High rate of recurrent de novo mutations in developmental and epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet.* 2017;101(5):664–685. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.09.0089.
11. Happ H.C., Carvill G.L. A 2020 view on the genetics of developmental and epileptic encephalopathies. *Epilepsy Curr.* 2020;20(2):90–96. DOI: 10.1177/1535759720906118.
12. Kalser J., Cross J.H. The epileptic encephalopathy jungle — from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies. *Curr Opin Neurol.* 2018;31: 216–222.
13. McRae J.F., Clayton S., Fitzgerald T.W. et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature.* 2017;7642(542):433–438.
14. McTague A., Howell K.B., Cross J.H., Kurian M.A., Scheffer I.E. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):304–316. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00250-1.
15. Mercimek-Mahmutoglu S., Patel J., Cordeiro D., Hewson S., Callen D., Donner E.J., Hahn C.D., Kannu P., Kobayashi J., Minasian B.A., Moharir M., Siriwardena K., Weiss S.K., Weksberg R., Snead O.C. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. *Epilepsia.* 2015;56(5):707–716.
16. Myers K.A., Johnstone D., Dymont D.A. Epilepsy genetics: current knowledge, applications and future directions. *Clin Genet.* 2019;95(1):95–111. DOI: 10.1111/cge.13414.
17. Nabbout R., Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol.* 2003;20:393–397. DOI: 10.1097/00004691-200311000-00002.

18. Na J.H., Shin S., Yang D., Kim B., Kim H.D., Kim S., Lee J.S., Choi J.R., Lee S.T., Kang H.C. Targeted gene panel sequencing in early infantile onset developmental and epileptic encephalopathy. *Brain Dev.* 2020;42(6):438–448. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.02.004.
19. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, an online catalog of human genes and genetic disorders. Available at: <https://omim.org> (accessed: 05.04.2025).
20. Patel J., Mercimek-Mahmutoglu S. Epileptic encephalopathy in childhood: a stepwise approach for identification of underlying genetic causes. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1164–1174. DOI: 10.1007/s12098-015-1979-9.
21. Raga S., Specchio N., Rheims S., Wilmshurst J.M. Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care. *Epileptic Disord.* 2021;23(1):40–52. DOI: 10.1684/epd.2021.1244.
22. Reynolds C., King M.D., Gorman K.M. The phenotypic spectrum of SCN2A-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:117–122.
23. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512–521.
24. Scheffer I.E., Liao J. Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy”. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;24:11–14.
25. Specchio N., Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain.* 2021;144(1):32–43.
26. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferriero D.M., Schor N.F., Finkel R.S., Gropman A.L., Pearl P.L., Shevell M. Swaiman’s pediatric neurology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier; 2017.
27. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I.E., Alsaadi T., Bogacz A., French J.A., Hirsch E., Jain S., Kaneko S., Riney K., Samia P., Snead O.C., Somerville E., Specchio N., Trinka E., Zuberi S.M., Balestrini S., Wiebe S., Cross J.H., Perucca E., Moshé S.L., Tinuper P. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia.* 2022;63(6):1333–1348. DOI: 10.1111/epi.17237.
28. Wong-Kissel L., Nickels K. EEG of age-dependent epileptic encephalopathy in infancy and early childhood. *Epilepsy Res Treat.* 2013;2013:743203. DOI: 10.1155/2013/743203.

ОБ АВТОРАХ

* **Мария Юрьевна Фомина**, д-р мед. наук, профессор, кафедра неонатологии и неонатальной реаниматологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Татьяна Владимировна Мелашенко, канд. мед. наук, ординатор, Перинатальный центр СПбГПМУ, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Maria Yu. Fomina**, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Department of Neonatology and Neonatal Resuscitation, Faculty of Postgraduate Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 2463-2127; e-mail: myfomina@mail.ru

Tatyana V. Melashenko, MD, PhD, Resident doctor, The Perinatal Center of St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-0537-0660; eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru

Клинический случай медикаментозного лечения гипопизарного гигантизма

Л.В. Тыртова, А.С. Оленев, А.Н. Завьялова, Н.В. Паршина,
К.В. Скобелева, В.А. Яковлева

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

АННОТАЦИЯ

Аденома гипофиза, продуцирующая гормон роста, приводит к гипопизарному гигантизму у детей и к акромегалии у взрослых. Отечественных федеральных клинических рекомендаций, посвященных гипопизарному гигантизму у детей, в настоящее время не существует, возможно, в связи с редкостью данной патологии. Основным методом лечения при соматотропине признается нейрохирургический, однако эффективность и безопасность такого лечения далека от идеальной. Аналоги соматостатина являются самым распространенным медикаментозным вариантом лечения акромегалии, их используют как первую линию терапии при аденомах маленького размера. Препараты-агонисты рецепторов дофамина также могут применяться при аденомах гипофиза, продуцирующих гормон роста, особенно при сопутствующей гиперпролактинемии. В статье представлен случай наблюдения за больным с гипопизарным гигантизмом, диагностированным в одиннадцатилетнем возрасте, получавшим медикаментозное лечение на протяжении пяти лет.

Приведены результаты комплексного лабораторно-инструментального обследования у подростка с ранее диагностированным гипопизарным гигантизмом для оценки эффективности и безопасности медикаментозной терапии.

Гипопизарный гигантизм у пациента А. был обусловлен эндоселлярной макроаденомой гипофиза. Мальчику в возрасте 11,7 года была начата терапия агонистом дофаминовых рецепторов (бромокриптин). Мутаций генов *AIP* и *GNAS*, приводящих в том числе к развитию аденом гипофиза, выявлено не было. Учитывая недостаточный эффект от бромокриптина и отсутствие прямых показаний к нейрохирургическому вмешательству, в возрасте 12,6 года было принято решение о старте терапии синтетическим аналогом соматостатина. На протяжении пяти лет пациент получал комбинированную медикаментозную терапию препаратами бромокриптина и октреотида пролонгированного действия. Регулярно (1 раз в год) проводился клинический, лабораторный и инструментальный контроль. На фоне лечения отмечался удовлетворительный результат по таким лабораторным показателям, как инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) (снизился с 677 до 248 нг/мл) и гормон роста (снизился с 98,6 до 4,84 нг/мл). По данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением размеры аденомы гипофиза в динамике также достоверно уменьшились с 11,2×10,5×11,3 мм до 4,7×7,0×8,0 мм.

Использование медикаментозной терапии гипопизарного гигантизма у детей может компенсировать гормональные нарушения, что дает возможность продолжить ребенку расти и развиваться. Необходимы исследования для выбора наиболее предпочтительного варианта лечения.

Ключевые слова: гипопизарный гигантизм и акромегалия, дети, гормон роста, комбинированная медикаментозная терапия, бромокриптин, октреотид

Как цитировать

Тыртова Л.В., Оленев А.С., Завьялова А.Н., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Яковлева В.А. Клинический случай медикаментозного лечения гипопизарного гигантизма. *Педиатр*. 2025;16(2):120–127. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.44.61.011>

A clinical case of drug treatment of pituitary gigantism

Ludmila V. Tyrtova, Alexey S. Olenov, Anna N. Zavyalova, Natalia V. Parshina,
Kristina V. Skobeleva, Victoria A. Yakovleva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Growth hormone-producing pituitary adenoma leads to pituitary gigantism in children and acromegaly in adults. There are currently no domestic federal clinical guidelines for pituitary gigantism, possibly due to the rarity of this pathology. Neurosurgery is recognized as the main treatment method for somatotropinoma, but the effectiveness and safety of such treatment are far from ideal. Somatostatin analogs are the most common pharmacological treatment for acromegaly; they are used as the first line of therapy for small adenomas. Dopamine receptor agonists can also be used for growth hormone-producing pituitary adenomas, especially with concomitant hyperprolactinemia. The article presents a case of a patient with pituitary gigantism, diagnosed at the age of eleven, who received drug treatment for 5 years. The results of a comprehensive laboratory and instrumental examination in a teenager with previously diagnosed pituitary gigantism to assess the effectiveness and safety of drug therapy are presented.

Pituitary gigantism is caused by endosellar pituitary macroadenoma. At the boy's place of residence, at the age of 11.7 years, therapy with a dopamine receptor agonist (bromocriptine) was started. No mutations in the *AIP* and *GNAS* genes, leading, among other things, to the development of pituitary adenomas, were detected. Considering the insufficient effect of bromocriptine and the absence of direct indications for neurosurgical intervention at the age of 12.6 years, a decision was made to start therapy with a synthetic analogue of somatostatin. For five years, the patient received combined drug therapy with bromocriptine and prolonged-release octreotide. Clinical, laboratory and instrumental monitoring was carried out regularly (once a year). During the treatment, satisfactory results were observed for such laboratory parameters as IGF-1 (decreased from 677 to 248 ng/ml) and growth hormone (decreased 98.6 to 4.84 ng/ml). According to magnetic resonance imaging with contrast enhancement, the size of the pituitary adenoma also significantly decreased from 11.2×10.5×11.3 mm to 4.7×7.0×8.0 mm.

The use of drug therapy for pituitary gigantism in children can compensate for hormonal disorders, which makes it possible for the child to continue to grow and develop. Research is needed to select the most preferable treatment option.

Keywords: pituitary gigantism and acromegaly, children, a growth hormone, combined drug therapy, bromocriptine, octreotide

To cite this article

Tyrtova LV, Olenov AS, Zavyalova AN, Parshina NV, Skobeleva KV, Yakovleva VA. A clinical case of drug treatment of pituitary gigantism. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):120–127. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.44.61.011>

ВВЕДЕНИЕ

В педиатрической практике опухоли sellarной области составляют около 20% всех внутричерепных новообразований и представлены преимущественно аденомами гипофиза (78%), краниофарингиомами (18%) и опухолями из зародышевых клеток (2%) [17]. Примерно от 3,5 до 8,5% всех опухолей гипофиза диагностируют в возрасте до 20 лет. Среди них большинство спорадические, при этом 5% всех случаев возникают на фоне генетических синдромов или семейных изолированных аденом гипофиза [8, 23]. Продуцирующие гормон роста (ГР) аденомы, называемые также соматотропиномами, составляют 8–16% всех аденом гипофиза у взрослых [22]. Гиперпродукция ГР в детском возрасте, когда зоны роста еще не закрыты, приводит к гипофизарному гигантизму, а у взрослых — к акромегалии, которая проявляется макроглоссией, укрупнением черт лица, кистей и стоп, прогнатизмом, изменением прикуса, увеличением внутренних органов [1, 10, 13]. Распространенность акромегалии в мире составляет от 2,8 до 13,7 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость — 0,2–1,1 новых случаев на 100 000 населения в год [20], причем она увеличивается с возрастом. Так, для детей до 17 лет заболеваемость составляет от 3 до 8, а среди взрослых старше 65 лет — от 9 до 18 случаев на 1 млн в год [16]. Отечественных федеральных клинических рекомендаций, посвященных гипофизарному гигантизму у детей, в настоящее время не существует, возможно, в связи с редкостью данной патологии.

В настоящее время при аденомах, сопровождающихся гиперсекрецией ГР, основным методом лечения признается нейрохирургический [2]. Согласно данным единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы с регистром больных акромегалией, только 40,5% пациентов с акромегалией достигают ремиссии после нейрохирургического лечения [4]. Оптимальным считается эндоскопическое трансназальное трансфеноидальное удаление, позволяющее достичь долгосрочной ремиссии у 61,4% оперированных [11]. Отсутствие достаточного снижения продукции ГР и ИФР-1 после трансназального хирургического лечения требует фармакологической терапии [15, 19]. Следует учитывать вероятность возникновения эндокринологических и хирургических осложнений оперативного лечения, таких как ликворея, кровотечение, образование гематомы в ложе удаленной опухоли, летальный исход [6], послеоперационная когнитивная дисфункция [12]. После нейрохирургического лечения возможно развитие гипофизарной недостаточности. Например, в серии наблюдений из 170 молодых пациентов (в возрасте от 15 до 25 лет) после операции гипопитуитаризм с недостаточностью адренокортикотропного гормона развился в 2,3% случаев при микроопухоли и в 19% — при макроопухоли [18].

Аналоги соматостатина являются самым распространенным фармакологическим вариантом лечения акромегалии, их используют как первую линию терапии при аденомах маленького размера. Наиболее распространенными

препаратами этой группы являются октреотид и ланреотид [5]. Рассчитывать на эффективность такого лечения позволяет отсутствие данных, указывающих на соматотропиному, обусловленную генетическими дефектами, и результаты пробы с введением октреотида с достижением целевого уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Вопрос о предварительном медикаментозном лечении перед операцией для улучшения результатов в настоящее время окончательно не решен [21]; высказываются мнения как за [7], так и против [3]. Агонисты рецепторов дофамина также могут применяться при аденомах гипофиза, продуцирующих гормон роста, особенно при сопутствующей гиперпролактинемии [19].

В случае отсутствия эффекта от применения октреотида сохраняется возможность использования ланреотида, который, по отечественным данным, чаще позволяет достичь ремиссии (в 51% случаев против 24% при применении octreotide-depo) при сопоставимом профиле безопасности [4], и более выгоден при проведении фармакоэкономического анализа [9]. При отсутствии эффекта предлагается использовать антагонисты рецепторов ГР. В качестве монотерапии может быть рассмотрен пегвизомант у пациентов с мутацией гена *AIP*, учитывая высокую вероятность терапевтической неэффективности аналогов соматостатина [19].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем наблюдение за пациентом с гипофизарным гигантизмом на протяжении более пяти лет. Подробное описание дебюта данного клинического случая представлено в статье 2019 года [14].

Мальчик родился от первых срочных родов с массой тела при рождении 3790 г и длиной 57 см. В первые годы жизни развивался без особенностей. Родители среднего роста, не имеют эндокринных нарушений; дядя по линии матери 210 см (не обследовался). По поводу высокорослости мальчик впервые осмотрен детским эндокринологом в возрасте 11,4 года. Отмечено значительное ускорение роста в динамике (табл. 1) при должествующем костном возрасте. При этом тиреоидные, гонадотропные и половые гормоны в пределах возрастных референтных значений. Кариотип 46, XY. Проведенная магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области с контрастным усилением (МРТг) выявила образование аденогипофиза 11,2×10,5×11,3 мм. Нейрохирургом было дано заключение об отсутствии показаний для хирургического лечения. В возрасте 11,7 года инициирована терапия бромкриптином по 3,75 мг в сутки, а с 12,4 года доза препарата увеличена до 5 мг в сутки.

В эндокринологическом отделении СПбГПМУ ребенок впервые обследовался в возрасте 12,6 года. Основные результаты обследования отражены в таблицах 1 и 2.

На МРТг в правых отделах аденогипофиза сохраняется зона задержки контрастирования размером 9,3×10,4×10,2 мм. Проведена проба с введением препа-

рата октреотида короткого действия подкожно по 100 мкг каждые 8 ч в течение суток, после чего отмечено снижение ИФР-1 с 523 до 345,9 нг/мл (референсные значения 174–372 нг/мл), гормона роста — с 98,6 до 1,95 нг/мл (целевые значения до 2,5 нг/мл). По согласованию с нейрохирургом решено продолжить медикаментозную терапию бромокриптином по 5 мг в сутки в комбинации с препаратом октреотида пролонгированного действия внутримышечно по 10 мг 1 раз в 28 дней.

В последующем регулярно получал назначенную терапию и ежегодно обследовался в эндокринологическом отделении клиники Педиатрического университета. Коррекция дозы препаратов проводилась на основании уровней ИФР-1 (табл. 2). Патогенные и вероятно патогенные варианты генов *GNAS* и *AIP*, приводящие к развитию соматотропиномы, не обнаружены.

При последней госпитализации в возрасте 17,8 года, спустя пять лет от начала комбинированной медикаментозной терапии, самочувствие не нарушено. Рост высокий — 188 см (+2,2 SDS), вес избыточный — 105,7 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 29,9 кг/м² (+2,1 SDS). В динамике по SDS роста степень гигантизма уменьшалась, к моменту последнего обследования имеется высокорослость легкой степени (табл. 1). Кожные покровы розового цвета, умеренной влажности, угревая сыпь на лице, груди, плечах, спине. Выра-

женные скулы. Частота сердечных сокращений 86 ударов в минуту, артериальное давление 120/72 мм рт.ст. Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Стадия полового развития по Таннеру GV P5, testis in scrotum dex=sin, V=25 ml.

Показатели биохимического анализа крови, уровни гормонов тиреоидной группы, гонадотропных гормонов, адренкортикотропного гормона и кортизола без отклонений от возрастной нормы. На фоне лечения отмечается положительная динамика со стороны пролактина и ИФР-1 (табл. 2). При проведении биоимпедансометрии абсолютные значения безжировой массы (БМ) и активной клеточной массы (АКМ) были выше усредненной нормы для этого возраста и роста: БМ 82,2 кг (норма 70,4 кг), АКМ 51,6 кг (норма 46,7 кг), при этом доля АКМ% была снижена до 49% (норма 50–56%). Выявлен избыток жировой массы (23,8 кг при идеальном показателе 14,3 кг), а также избыток общей воды (60,2 л при норме 52,1 л) и общей жидкости (47,2 л при норме 43,5 л). Снижение уровней ИФР-1 у людей с акромегалией связано с увеличением жировой массы и уменьшением мышечной массы [24]. Результаты биоимпедансометрии у пациента показали снижение АКМ и избыток жировой массы, что может указывать на достижение гормональной компенсации. Подросток осмотрен офтальмологом: глазное дно без патологии, сужение периферических полей зрения при периметрии

Таблица 1. Рост пациента с гипофизарным гигантизмом до и на фоне медикаментозной терапии

Table 1. The growth of a patient with pituitary gigantism before and against the background of drug therapy

Возраст, лет / Age, years	0	1,0	4,0	10,4	11,1	12,1*	12,6*	13,5**	14,5**	15,5**	16,6**	17,8**
Рост, см / Height, cm	57	79	116	160	173	179	184	188	188	188	188	188
Рост, KCO / Height, SDS	+3,5	+2,0	+2,9	+4,1	+4,3	+5,6	+5,3	+4,1	+3,1	+2,7	+2,5	+2,2

* На монотерапии бромокриптином. / Monotherapy bromocriptine.

** На комбинированной терапии бромокриптином и октреотидом пролонгированного действия. / Combined drug therapy with bromocriptine and prolonged-release octreotide.

Примечание: KCO — коэффициент стандартного отклонения.

Note: SDS — standard deviation score.

Таблица 2. Результаты обследования пациента с гипофизарным гигантизмом в динамике на фоне лечения

Table 2. The results of examination of a patient with pituitary gigantism in dynamics during treatment

Показатель / Parameter	Возраст, лет / Age, years							
	11,5	12,0	12,6	13,5	14,5	15,5	16,7	17,7
Гормон роста, нг/мл / Growth hormone, ng/ml	43,1	13,0	98,61	4,1	4,31	5,4	6,23	4,84
ИФР-1, нг/мл (референсные значения 174–372) / IGF-1, ng/ml (reference values 174–372)	–	677	523	435	392	369	302	248
Пролактин, мМЕ/мл (референсные значения 240±20) / Prolactin, mME/ml (reference value 240±20)	418	22,7	49	41	38	14,7	25,1	18,9
Бромокриптин, суточная доза, мг / Bromocriptine, daily dosage, mg	0	3,75	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Октреотид депо, мг / Octreotide depo, mg	0	0	10	10	10	20	20	30
Рост, KCO / Height, SDS	+4,3	+5,6	+5,3	+4,1	+3,1	+2,7	+2,5	+2,2

Примечание: ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; KCO — коэффициент стандартного отклонения.

Note: IGF-1 — Insulin-like growth factor 1; SDS — standard deviation score.

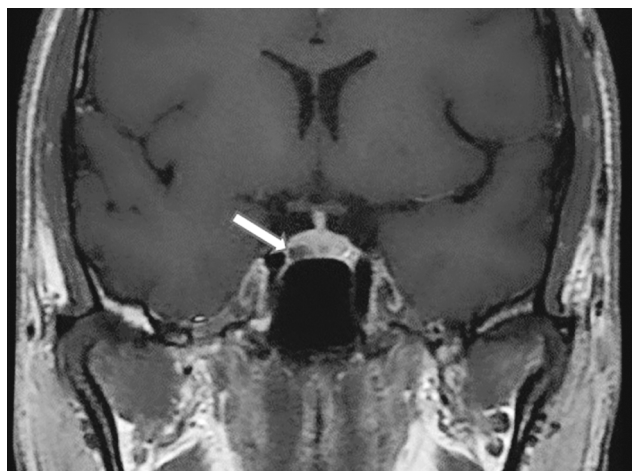


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга и гипофиза во фронтальной плоскости с контрастным усилением в возрасте 17 лет: в правой половине аденогипофиза сохраняется участок измененной структуры, с кистозным компонентом, размером 4,7×7,0×8,0 мм. Стрелкой обозначена аденома гипофиза

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain and pituitary gland in the frontal plane with contrast enhancement at the age of 17: an area of altered structure remains in the right half of the adenohypophysis, with a cystic component, measuring 4.7×7.0×8.0 mm. The arrow indicates pituitary adenoma

по Фостеру не выявлено. На МРТг при сравнении с исследованием до начала лечения размеры образования в правой доле аденогипофиза достоверно уменьшились с 11,2×10,5×11,3 мм до 4,7×7,0×8,0 мм. Форма и размеры гипофиза прежние: переднезадний ~12 мм, поперечный ~16 мм, высота в центральных отделах ~5,7 мм. Расстояние от верхнего края гипофиза до хиазмы в центральных отделах 4 мм. Воронка отклонена от средней линии влево. Верхний контур гипофиза приподнят в центральных отделах. Сифоны внутренних сонных артерий не изменены. Расстояние между медиобазальными отделами височных долей 30 мм. После внутривенного введения препарата отмечается интенсивное неоднородное контрастное усиление вещества гипофиза с признаками задержки контрастирования в правой половине аденогипофиза, в том числе с кистозным компонентом (рис. 1). Нейрохирургом проведен неврологический осмотр, при этом общемозговой и очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Дано заключение: объемное образование хиазмально-селлярной области (гормонально-активная аденома гипофиза); на момент осмотра показаний к нейрохирургическому вмешательству нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. EDN: YPFEXX.
2. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Сиднева Ю.Г. и др. Микроаденомы гипофиза: современное состояние методов диагностики и лечения. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2020;84(2):110–120. DOI: 10.17116/neiro202084021110.
3. Баркан А. Влияние предоперационной терапии аналогами соматостатина на исход хирургического лечения СТГ-продуцирующих макроаденом гипофиза: критический анализ. Эндокринная хирургия. 2018;12(1):7–18. DOI: 10.14341/serg9642.
4. Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я. и др. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого россий-

По результатам проведенного обследования медикаментозная терапия гипофизарного гигантизма оказалась эффективна и безопасна. Пациенту рекомендовано продолжить комбинированную терапию бромокриптином 5 мг в сутки и октреотидом пролонгированного действия внутримышечно по 30 мг 1 раз в 28 дней с контролем ИФР-1 и гормона роста через 3 месяца, МРТг через 1 год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование медикаментозной терапии гипофизарного гигантизма у детей может компенсировать гормональные нарушения, что дает возможность продолжить ребенку нормально расти и развиваться, избежав возможных неблагоприятных последствий нейрохирургического вмешательства. Необходимы дальнейшие исследования для выбора наиболее предпочтительного варианта лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

- ского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы. Проблемы эндокринологии. 2020;66(1):93–103. DOI: 10.14341/probl10333.
5. Голоунина О.О., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Белая Ж.Е. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):150–162. DOI: 10.14341/omet12710.
6. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В. и др. Диагностика и новые возможности лечения аденом гипофиза. Проблемы эндокринологии. 2023;69(2):4–10. DOI: 10.14341/probl13199.
7. Дзеранова Л.К., Шутова А.С., Пигарова Е.А. и др. Опыт применения аналогов соматостатина пролонгированного действия у пациентов с ТТГ-секретирующими аденомами гипофиза. Ожирение и метаболизм. 2021;18(4):438–446. DOI: 10.14341/omet12768.
8. Иванов Д.О., Тыртова Л.В., Паршина Н.В. и др. Руководство по педиатрии. Т. 7. Эндокринология детского возраста. СПб.: СПбГПМУ; 2023. EDN: MDEUDN.
9. Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ланреотида пролонгированного действия для терапии акромегалии в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Фармация и фармакология. 2022;10(2):164–173. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173.
10. Лисс В.Л., Скороход Ю.Л., Плотникова Е.В. и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. М.: МЕДпресс-информ; 2022.
11. Луценко А.С., Белая Ж.Е., Пржиялковская Е.Г. и др. Оценка краткосрочной и долгосрочной ремиссии акромегалии после эндоскопической трансназальной аденомэктомии. Проблемы эндокринологии. 2022;68(6):67–75. DOI: 10.14341/probl13192.
12. Морозов А.М., Сорокикова Т.В., Алутич А.Р. и др. Изменение когнитивных способностей после общей анестезии. Врач. 2023;34(9):25–29. DOI: 10.29296/25877305-2023-09-05.
13. Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Мартягина М.А., Новикова В.П., Гурина О.П., Яковлев А.В., Исламова К.Ф. Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением. Педиатр. 2019;10(1):13–20. DOI: 10.17816/PED10113-20.
14. Тыртова Л.В., Оленев А.С., Паршина Н.В., Скобелева К.В. Гипофизарный гигантизм. Возможности медикаментозного лечения. Педиатр. 2019;10(5):93–99. DOI: 10.17816/PED10593-99.
15. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике: теоретическое обоснование и стратегия проведения. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2003. EDN: ZDLQVN.
16. Burton T., Le Nestour E., Neary M. et al. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. Pituitary. 2016;19(3):262–267. DOI: 10.1007/s11102-015-0701-2.
17. Castellanos L.E., Misra M., Smith T.R. et al. The epidemiology and management patterns of pediatric pituitary tumors in the United States. Pituitary. 2021;24(3):412–419. DOI: 10.1007/s11102-020-01120-5.
18. Feola T., Pirchio R., Puliani G. et al. Sellar and parasellar lesions in the transition age: a retrospective Italian multi-centre study. J Endocrinol. 2023;46(1):181–188. DOI: 10.1007/s40618-022-01900-9.
19. Rojas G.W., Tovar C.H., Florez R.A. Pituitary gigantism: a case series from Hospital de San José (Bogotá, Colombia). Arch Endocrinol Metab. 2019;63(4):285–293. DOI: 10.20945/2359-3997000000150.
20. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A. et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary. 2017;20(1):4–9. DOI: 10.1007/s11102-016-0754-x.
21. Losa M., Bollerslev J. Pros and cons in endocrine practice: pre-surgical treatment with somatostatin analogues in acromegaly. Endocrine. 2016;52(3):451–457. DOI: 10.1007/s12020-015-0853-x.
22. Molitch M.E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. JAMA. 2017;317(5): 516–524. DOI: 10.1001/jama.2016.19699.
23. Vandeva S., Jaffrain-Rea M.L., Daly A.F. et al. The genetics of pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(3):461–476. DOI: 10.1016/j.beem.2010.03.001.
24. Wolf P., Salenave S., Durand E. et al. Treatment of acromegaly has substantial effects on body composition: a long-term follow-up study. European Journal of Endocrinology. 2022;186(2):173–181. DOI: 10.1530/EJE-21-0900.

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Alexandrova G.F. et al. Endocrinology. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russian). EDN: YPFEXX.
2. Astafyeva L.I., Kadashev B.A., Sidneva Y.G. et al. Pituitary microadenomas — current diagnostic and treatment methods. Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2020;84(2):110–120. (In Russian). DOI: 10.17116/neiro202084021110.
3. Barkan A. Preoperative treatment of growth hormone (GH) producing macroadenomas with somatostatin receptor ligands (SRLs) to improve surgical outcome: a critical analysis. Endocrine Surgery. 2018;12(1):7–18. (In Russian). DOI: 10.14341/serg9642.
4. Belaya Z.E., Golounina O.O., Rozhinskaya L.Y. et al. Epidemiology, clinical manifestations and efficiency of different methods of treatment of acromegaly according to the United Russian Registry of Patients with Pituitary Tumors. Problems of Endocrinology. 2020;66(1):93–103. (In Russian). DOI: 10.14341/probl10333.
5. Golounina O.O., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Belaya Z.E. Resistance to drug treatment of acromegaly and ways to overcome it. Obesity and metabolism. 2021;18(2):150–162. (In Russian). DOI: 10.14341/omet12710.
6. Grigoriev A.Y., Azizyan V.N., Ivashchenko O.V. et al. Diagnosis and new treatment options for pituitary adenomas. Problems of Endocrinology. 2023;69(2):4–10. (In Russian). DOI: 10.14341/probl13199.
7. Dzeranova L.K., Shutova A.S., Pigarova E.A. et al. Long action somatostatin analogues in patients with TSH-secreted

- pituitary adenomas: treatment experience. Obesity and metabolism. 2021;18(4):438–446. (In Russian). DOI: org/10.14341/omet12768.
8. Ivanov D.O., Tyrtova L.V., Parshina N.V. et al. Pediatrics Guide. Vol. 7. Endocrinology of childhood. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2023. (In Russian). EDN: MDEUDN.
 9. Krysanov I.S., Makarova E.V., Ermakova V.Y. Comparative pharmacoeconomic analysis of long-acting lanreotide used in acromegaly therapy within conditions of the Russian Federation health care system. Pharmacy and Pharmacology. 2022;10(2):164–173. (In Russian). DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173.
 10. Liss V.L., Skorodoc U.L., Plotnicova E.V. et al. Diagnosis and treatment of endocrine diseases in children and adolescents. Moscow: MEDpress-inform; 2022. (In Russian).
 11. Lutsenko A.S., Belaya Z.E., Przhivalkovskaya E.G. et al. Short-term and long-term remission after endoscopic transnasal adenectomy in patients with acromegaly. Problems of Endocrinology. 2020;68(6):67–75. (In Russian). DOI: 10.14341/probl3192.
 12. Morozov A.M., Sorokovikova T.V., Alutin A.R. et al. Changes in cognitive abilities after general anesthesia. Doctor. 2023;34(9):25–29. (In Russian) DOI: 10.29296/25877305-2023-09-05.
 13. Petrenko Y.V., Ivanov D.O., Marthiagina M.A., Novikova V.P., Gurina O.P., Yakovlev A.V., Islamova K.F. Insulin-like growth factor and its dynamics in babies born from mothers with obesity. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(1):13–20. (In Russian). DOI: 10.17816/PED10113-20.
 14. Tyrtova L.V., Olenov A.S., Parshina N.V., Skobeleva K.V. Pituitary gigantism. The possibility of medical treatment. Pediatrician (St. Petersburg). 2019;10(5):93–99. (In Russian). DOI: 10.17816/PED10593-99.
 15. Shanin Yu.N., Shanin V.Yu., Zinoviev E.V. Antioxidant therapy in clinical practice: Theoretical justification and implementation strategy. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2003. (In Russian). EDN: ZDLQVN.
 16. Burton T., Le Nestour E., Neary M. et al. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. Pituitary. 2016;19(3):262–267. DOI: 10.1007/s11102-015-0701-2.
 17. Castellanos L.E., Misra M., Smith T.R. et al. The epidemiology and management patterns of pediatric pituitary tumors in the United States. Pituitary. 2021;24(3):412–419. DOI: 10.1007/s11102-020-01120-5.
 18. Feola T., Pirchio R., Puliani G. et al. Sellar and parasellar lesions in the transition age: a retrospective Italian multi-centre study. J Endocrinol. 2023;46(1):181–188. DOI: 10.1007/s40618-022-01900-9.
 19. Rojas G.W., Tovar C.H., Florez R.A. Pituitary gigantism: a case series from Hospital de San José (Bogotá, Colombia). Arch Endocrinol Metab. 2019;63(4):285–293. DOI: 10.20945/2359-3997000000150.
 20. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A. et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary. 2017;20(1):4–9. DOI: 10.1007/s11102-016-0754-x.
 21. Losa M., Bollerslev J. Pros and cons in endocrine practice: pre-surgical treatment with somatostatin analogues in acromegaly. Endocrine. 2016;52(3):451–457. DOI: 10.1007/s12020-015-0853-x.
 22. Molitch M.E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. JAMA. 2017;317(5): 516–524. DOI: 10.1001/jama.2016.19699.
 23. Vandevas S., Jaffrain-Rea M.L., Daly A.F. et al. The genetics of pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010;24(3):461–476. DOI: 10.1016/j.beem.2010.03.001.
 24. Wolf P., Salenave S., Durand E. et al. Treatment of acromegaly has substantial effects on body composition: a long-term follow-up study. European Journal of Endocrinology. 2022;186(2):173–181. DOI: 10.1530/EJE-21-0900.

ОБ АВТОРАХ

Людмила Викторовна Тыртова, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, 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

* **Алексей Сергеевич Оленев**, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-3289-4400; eLibrary SPIN: 6348-3466; e-mail: olenov.alse@yandex.ru

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

AUTHORS INFO

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

* **Aleksey S. Olenov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-3289-4400; eLibrary SPIN: 6348-3466; e-mail: olenov.alse@yandex.ru

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

ОБ АВТОРАХ

Наталья 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

Кристина Владимировна Скобелева, канд. мед. наук, заведующая эндокринологическим отделением клиники, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9790-3633; eLibrary SPIN: 7308-4406; e-mail: skobeleva_kv@mail.ru

Виктория Алексеевна Яковлева, студентка 6-го курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8256-3006; e-mail: Victorian_age_xx@mail.ru

AUTHORS INFO

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

Kristina V. Skobeleva, MD, PhD, Head of the Endocrinology Department of the Clinic, Saint Petersburg Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9790-3633; eLibrary SPIN: 7308-4406; e-mail: skobeleva_kv@mail.ru

Victoria A. Yakovleva, 6th year student of the Pediatric Faculty, Saint Petersburg Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8256-3006; e-mail: Victorian_age_xx@mail.ru

* Автор ответственный за переписку / Corresponding author

Трудности своевременной диагностики амилоидоза сердца (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение)

Н.Я. Дзеранова¹, Н.О. Гончар^{1, 2}, А.В. Исакова¹,
С.И. Кандарян², Е.П. Маслова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Распознаваемость амилоидоза сердца в мире многократно возросла в последние годы в связи с развитием методов диагностики и усовершенствованием диагностических критериев. В России диагностика амилоидоза сердца может быть затруднена из-за недостаточной информированности практикующих врачей. Представлен случай позднего выявления AL-амилоидоза у женщины 47 лет. Заболевание дебютировало примерно за 18 месяцев до постановки диагноза. Сначала появились утомляемость, одышка при физической нагрузке. Позднее присоединились отеки нижних конечностей. Симптомы постепенно прогрессировали. Через год стали отмечаться ночные приступы сухого кашля и удушья. Артериальное давление все время оставалось нормальным. При эхокардиографиях неоднократно выявлялись признаки рестриктивных нарушений. На 15-м месяце после появления первых симптомов была обнаружена характерная для AL-амилоидоза парапротеинемия. Диагноз кардиального амилоидоза не предполагался. Утолщение стенок трактовалось врачами как проявление гипертрофии миокарда. Лечение бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента/сартанами, мочегонными средствами было неэффективным. Очередная госпитализация в отделение интенсивной терапии была вызвана эпизодом тромбоэмболии легочной артерии и последующим пароксизмом фибрилляции предсердий. Во время госпитализации при сопоставлении данных анамнеза болезни и результатов проведенных обследований был заподозрен AL-амилоидоз. После стабилизации состояния пациентка направлена в специализированный центр, где диагноз был подтвержден. Лечение даратумумабом в монорежиме привело к улучшению состояния и частичной регрессии симптомов. Таким образом, основной причиной поздней диагностики стало отсутствие интегративного подхода, не позволившее специалистам своевременно обратить внимание на типичные для амилоидоза сердца сочетания клинических симптомов и данных эхокардиографии: утолщение миокарда в отсутствие артериальной гипертензии, нормальную фракцию выброса при прогрессировании хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, амилоидоз сердца, диастолическая дисфункция, даратумумаб, «красные флаги», рестриктивная кардиопатия, гипертрофическая кардиопатия

Как цитировать

Дзеранова Н.Я., Гончар Н.О., Исакова А.В., Кандарян С.И., Маслова Е.П.. Трудности своевременной диагностики амилоидоза сердца (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение). *Педиатр.* 2025;16(2):128–138. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.55.43.012>

Difficulties in timely diagnosis of cardiac amyloidosis (a brief review of literature and clinical case report)

Natalia Ya. Dzeranova¹, Natalia O. Gonchar^{1, 2}, Antonina V. Isakova¹,
Sofia I. Kandaryan², Elizaveta P. Maslova²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The detection rate of cardiac amyloidosis in the world has increased many times in recent years due to the development of diagnostic methods and improved diagnostic criteria. In Russia, the diagnosis of cardiac amyloidosis can be difficult due to a lack of awareness among practitioners. A case of late detection of AL-amyloidosis in a 47-year-old woman is presented. The disease made its debut about 18 months before the diagnosis. At first, fatigue, and shortness of breath during physical exertion appeared. Later, edema of the lower extremities joined. The symptoms gradually progressed. A year later, nightly attacks of dry cough and asthma began. Echocardiographs have repeatedly revealed signs of restrictive disorders. At 15 months after the appearance of the first symptoms, paraproteinemia characteristic of AL-amyloidosis was revealed. The diagnosis of cardiac amyloidosis was not expected. The thickening of the walls was interpreted by doctors as a manifestation of myocardial hypertrophy. Treatment with beta blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors/sartans, and diuretics was ineffective. Another hospitalization in the intensive care unit was caused by an episode of pulmonary embolism and subsequent paroxysm of atrial fibrillation. During the hospitalization, AL-amyloidosis was suspected when comparing the data of the medical history and the results of the examinations. After stabilization of the patient's condition, she was sent to a specialized center, where the diagnosis was confirmed. Treatment with daratumumab in mono mode led to an improvement in the condition and partial regression of symptoms. Thus, the main reason for the late diagnosis was the lack of an integrative approach, which prevented specialists from paying timely attention to the combinations of clinical symptoms and echocardiographic data typical of cardiac amyloidosis: thickening of the myocardium in the absence of arterial hypertension, normal ejection fraction with the progression of chronic heart failure.

Keywords: AL-amyloidosis; cardiac amyloidosis, diastolic dysfunction; daratumumab, "red flags"; restrictive cardiopathy, hypertrophic cardiopathy

To cite this article

Dzeranova NYa, Gonchar NO, Isakova AV, Kandaryan SI, Maslova EP. Difficulties in timely diagnosis of cardiac amyloidosis (a brief review of literature and clinical case report). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):128–138. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.55.43.012>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Амилоидоз сердца — тяжелое прогрессирующее инфильтративное заболевание, вызываемое отложением нерастворимых амилоидных фибрилл во внеклеточном пространстве миокарда, протекающее с формированием значимой органной дисфункции в виде рестриктивной кардиопатии, прогрессирующей сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма и проводимости, и в конечном итоге приводящее летальному исходу [10, 22, 32].

Более чем в 98% случаев развитие амилоидоза сердца связано с двумя основными вариантами системного амилоидоза — системным иммуноглобулиновым легкоцепочечным амилоидозом (AL) и мутантным транстиретиновым амилоидозом (ATTR). При этом большую часть случаев составляет именно AL-амилоидоз, а доля ATTR-амилоидоза, нарастая с возрастом, у разных когорт пациентов составляет от 10 до 25 % [19, 20, 23, 24, 29, 30]. Другие варианты системного амилоидоза, например, сывороточный амилоидоз (AA), протекают с вовлечением сердца гораздо реже. Для многих поражение сердца нехарактерно совсем. Всего из 30 с лишним идентифицированных к настоящему времени подтипов амилоидогенных белков лишь 9 способны служить причиной амилоидного поражения сердца [18, 20].

Господствовавшие до недавнего времени представления о малой распространенности системного амилоидоза, в том числе с поражением сердца, в настоящее время изменились. Так, при анализе данных Национального центра по борьбе с амилоидозом Великобритании отмечено, что в период с 2010 по 2019 гг. диагноз амилоидоза устанавливался в 6,7 раза чаще, чем 1987–2009 гг. При этом отмечается существенное возрастание доли ATTR-амилоидоза с 3 до 25% и выше при сохранении доли AL-амилоидоза — около 55% всех случаев [27]. Обобщенные сведения о распространенности амилоидоза в России отсутствуют. Об интересе к проблеме можно судить по увеличению общего количества статей, значительная часть из которых представляет собой описания клинических случаев. Первые статьи с анализом небольших по объему выборок также появились только в последние годы [1, 3, 5, 7–9, 12–15].

Столь значимый рост во многом связан с усовершенствованием методов диагностики амилоидоза в последние годы — более точным типированием амилоидных фибрилл с применением масс-спектрометрии, более широкими возможностями использования в клинической практике магнитно-резонансной томографии сердца и сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом технеция-99 [27].

Внедрение современных средств визуализации, а также более широкое использование иммуногистохимических и генетических методов также улучшило раннее распознавание амилоидоза, что, в свою очередь, положительно сказалось на результатах лечения и прогнозе [20, 25, 28, 31]. Конечно, и в наши дни практикующие врачи нередко сталкиваются с трудностями при назначении дорогостоящих инвазивных или малодоступных методов исследования, а

также с нехваткой специализированных центров по изучению амилоидоза [17, 21].

Вместе с тем, по мнению многих исследователей, значимую роль в несвоевременной диагностике играет недостаточная информированность врачей. Ошибки и задержки в диагностике амилоидоза сердца часто связаны с фрагментарными знаниями клиницистов, в том числе кардиологов и врачей других специальностей. Усугубляет ситуацию разнообразие клинических проявлений, в основе которых лежит генетическая гетерогенность системного амилоидоза, а также сохраняющаяся убежденность многих представителей медицинского сообщества о малой распространенности этой патологии [17, 21, 22, 27, 32].

Напротив, осведомленность об особенностях симптоматики является важной предпосылкой в оценке клинических и лабораторных данных и формировании обоснованных диагностических подозрений в отношении амилоидоза сердца. Следует отметить, что клиническая диагностика амилоидоза сердца часто бывает затруднена в связи с отсутствием специфических симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы. Особое значение в такой ситуации приобретает обнаружение характерных сочетаний кардиальных симптомов в комбинации с признаками поражения других органов и систем, называемых в зарубежной литературе «красными флагами» («red flags») амилоидоза [11, 17, 21, 22, 26, 32]. Однако «красные флаги» амилоидоза все же нельзя в полной мере назвать диагностическими критериями, так как в зависимости от экспертной группы общий список параметров, а также их количество, которое необходимо выявить у пациента для формирования обоснованного диагностического предположения о наличии системного амилоидоза, варьируют. Затрудняют ситуацию и определенные отличия в группах кардиальных и экстракардиальных проявлений при AL-, ATTR-типах амилоидоза сердца.

В связи с этим наличие экстракардиальных симптомов следует последовательно уточнять, начиная с характерных для всех типов и для наиболее распространенного AL-типа амилоидоза. В частности, нужно обращать внимание на наличие макроглоссии, потемнения кожи, особенно в области крупных складок, кровоподтеков, появление параорбитальных геморрагий при натуживании или кашле, на развитие вегетативной дисфункции, полинейропатии и протеинурии. В последующем следует переходить к выявлению более редких экстракардиальных симптомов, характерных для транстиретинового и других типов амилоидоза — снижения слуха, двустороннего кистевого туннельного синдрома, разрыва сухожилия бицепса, стеноза поясничного отдела позвоночника, отложений в стекловидном теле, решетчатой дистрофии роговицы и ряда других. Следует иметь в виду, что отсутствие экстракардиальных проявлений не исключает наличие амилоидоза сердца [20].

Выделять признаки вовлечения сердца, нам представляется, лучше без акцента на тип амилоидоза. Следует обращать внимание на развитие артериальной гипотен-

зии или нормотензии, если в анамнезе была гипертензия, сердечной недостаточности с необъяснимым увеличением толщины стенки левого желудочка и отсутствием его дилатации, снижение вольтажа желудочковых комплексов при утолщении стенки левого желудочка, псевдоинфарктная картина электрокардиограммы (ЭКГ), нарушения АВ-проведения, непропорционально высокое увеличение уровня NT-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), сохраняющийся постоянно повышенным уровень тропонина, сохранение фракции выброса при сердечной недостаточности [1, 3, 9, 20, 26].

В дальнейшем необходимо использовать визуализирующие параметры. Например, представляется перспективным использование одобренных консенсусом европейского общества кардиологов многопараметрических эхокардиографических критериев для комплексной диагностики транстиретинового амилоидоза сердца, включающие относительную толщину стенки левого желудочка, отношение скорости ранней фазы митрального притока к пиковой скорости движения кольца митрального клапана во время раннего наполнения (E/e'), систолическую экскурсию кольца трикуспидального клапана (TAPSE), абсолютные и относительные значения продольной деформации левого желудочка, или других аналогичных критериев, используемых в крупных научно-исследовательских центрах на территории России [1, 2, 4, 6, 13, 20].

Тем же консенсусом и рядом других источников в диагностике транстиретинового амилоидоза признаны информативными симптомы аномального распределения и кинетики гадолиния, полученные при проведении магнитно-резонансной томографии, а также захват радиофармпрепарата миокардом при проведении скintiграфии. В их отсутствие ATTR-амилоидоз может быть исключен с высокой степенью вероятности [13, 20, 26, 28].

Предположить AL-амилоидоз чаще помогает повышенный уровень легких цепей иммуноглобулинов в крови и обнаружение их в моче.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Т., 47 лет. Из анамнеза известно, что ухудшение самочувствия появилось в возрасте 45 лет осенью 2021 г., примерно за полгода до первого обращения к врачу. После перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (COVID-19 исключен) пациентка стала отмечать утомляемость, снижение общей работоспособности, заметила прибавку в весе на несколько килограммов. Спустя 4 месяца постепенно появились одышка при физических нагрузках и нарастающая к вечеру отечность нижних конечностей. К врачам пациентка в данный период не обращалась, так как связывала свое состояние с тяжелой ситуацией в семье (смертью обоих родителей в январе-феврале 2022 г.).

К весне 2022 г. состояние продолжало постепенно ухудшаться — пациентка вынуждена была все чаще останавливаться, чтобы отдышаться, затем одышка стала бес-

покоить при небольших физических нагрузках и иногда в горизонтальном положении, отеки стоп и голеней стали постоянными, начал увеличиваться в размерах живот. Дополнительно присоединились частые эпизоды сердцебиения при нагрузках и в покое, а также боли жгучего характера за грудиной, возникающие изредка при ходьбе на короткие (до 50–100 м) дистанции и проходящие после ее прекращения.

На снятой амбулаторно ЭКГ (пленка не предоставлена) на фоне синусового ритма изменений вольтажа зубцов и процессов реполяризации не обнаружено. Врач рекомендовал пациентке метопролол (эгилок) по 25 мг в сутки, прием которого не привел к значимому улучшению самочувствия и регрессу симптомов.

В дальнейшем в течение нескольких месяцев симптомы не нарастали. Обращалась в различные медицинские центры, проходила рекомендованные обследования. При холтеровском мониторировании ЭКГ выявлен синусовый ритм в течение всего времени наблюдения с максимальной частотой 144 уд./мин (на фоне рутинной физической нагрузки), значимых нарушений ритма, изменений сегмента ST не было выявлено. Данные эхокардиографии не предоставлены.

По результатам ультразвукового исследования щитовидной железы и органов брюшной полости выявлены умеренные диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, структурные изменения стенок и конкремент желчного пузыря; признаки доброкачественных узловых образований обеих долей щитовидной железы. Уровень тиреотропного гормона в крови не был изменен. Ультразвуковое исследование брюшного отдела аорты, триплексное сканирование вен нижних конечностей не выявило патологии.

В период весны-лета 2022 г. самочувствие пациентки оставалось стабильно плохим — помимо описанных выше симптомов стали появляться эпизоды головокружения, снизилась острота зрения.

Осенью 2022 г. возникло обострение заболевания, сопровождавшееся нарастанием одышки, появлением затруднения выдоха, свистящего дыхания и сухого кашля. Лечилась амбулаторно в поликлинике с диагнозом «бронхит». После проведенного лечения, включавшего курс цефтриаксона внутримышечно (названий других препаратов пациентка не помнит, амбулаторная карта не предоставлена), состояние несколько улучшилось — уменьшились кашель, затруднение выдоха, исчезли дистантные хрипы, однако существенной положительной динамики не наблюдалось.

В декабре 2022 г. возникло очередное, но более тяжелое обострение, — одышка трансформировалась в ночные приступы удушья в сочетании с длительными приступами сухого кашля, завершающиеся в конце эпизодами рвоты. Для облегчения состояния стала постоянно спать в положении сидя.

В начале января 2023 г. при обращении в очередной медицинский центр впервые среди прочих лабораторных

исследований выполнена протеинограмма, в которой было обнаружено увеличение гамма-глобулинов до 20,7%, искривление дуги в гамма-зоне в виде пика с количественными характеристиками 10,2 г/л — 14,8%. Кроме того, выявлено увеличение уровня D-димера более чем в 9 раз и незначительные изменения ряда других показателей (гемоглобин — 114 г/л, сывороточное железо — 6,1 мкмоль/л, ферритин — 10,5 нг/мл, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 36 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза — 94 Ед/л, мочевая кислота — 441 мкмоль/л (при нормальном уровне креатинина). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) составила 67,4 мл/мин/1,73 м².

По данным компьютерной томографии выявлено значительное количество жидкости в плевральной полости с обеих сторон, интерстициальные изменения в легких, в связи с чем пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение городской больницы скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону. По результатам эхокардиографического исследования обнаружено утолщение стенок левого и правого желудочков. Размеры камер желудочков сердца были нормальными, оба предсердия незначительно расширены, выявлялась приклапанная регургитация на трехстворчатом и митральном клапанах в отсутствие признаков легочной гипертензии. Отношение скоростей в раннюю и позднюю фазу митрального притока E/A — 1,0/0,6 м/с (1,67). Динамика показателей эхокардиографии за январь-апрель 2023 г. представлена ниже. Исследование за апрель 2023 г. проведено на фоне фибрилляции предсердий.

Во всех исследованиях створки митрального и аортального клапанов были незначительно уплотнены, подвижность их была сохранена. Определялась минимальная или умеренная регургитация на митральном клапане и минимальная — на трехстворчатом клапане.

Назначено лечение бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, антиагрегантами, мочегонными средствами, на фоне чего было отмечено некоторое уменьшение выраженности одышки, вес больной снизился с 84 до 72 кг, но не вернулся к привычным для пациентки значениям (около 60 кг при росте 165 см).

Выписана с диагнозом идиопатической гипертрофической кардиопатии и одновременно гипертонической болезни II стадии, артериальной гипертензии I степени, хронической сердечной недостаточности IIb стадии, III функционального класса (NYHA).

После выписки одышка и отеки вновь стали быстро нарастать, несмотря на прием пациенткой всех назначенных препаратов. В феврале-апреле 2023 г. постоянно обращалась за помощью к кардиологам в медицинские центры. При обследовании уровень NT-proBNP оказался существенно повышен — 12 884 пг/мл.

В общем анализе мочи проявилось снижение удельного веса до 1009 г/см³, выросла протеинурия до 1,5 г/л. К лечению была добавлена комбинация валсартана и сакубитрила (юперо), не приведшая к улучшению.

В тот же период по экстренным показаниям (удушие, сухой кашель, эпизоды кровохарканья) трижды госпитализировалась с основным диагнозом гипертрофической кардиопатии в стационары г. Ростова-на-Дону и Санкт-Петербурга. В связи с умеренным изменением печеночных показателей, повышением уровня С-реактивного белка, диспротеинемией высказывалось предположение о наличии сопутствующего криптогенного гепатита.

На контрольных эхокардиограммах показатели проявляли значимую тенденцию к ухудшению — происходило увеличение толщины стенок левого желудочка, размеров обоих предсердий. Отношение E/A достигло 2,86 (1,0/0,35 м/с) без изменения митрального притока при пробе Вальсальвы, отношение E/e' — 28,0. Дополнительно в Мариинской больнице Санкт-Петербурга в апреле 2023 г. был описан дефект межпредсердной перегородки в средней части с небольшим лево-правым сбросом (открытое овальное окно), а также флотирующие изоэхогенные массы (тромбы) в ушках левого и правого предсердий.

В том же учреждении мультиспиральная компьютерная томография, помимо отека легких и двустороннего гидроторакса, обнаружила признаки двусторонней тромбоэмболии легочной артерии. В крови определялось повышение уровня D-димера до 18 640 нг/мл.

Тогда же на ЭКГ впервые зарегистрированы пароксизмы фибрилляции предсердий с частотой сердечных сокращений до 150 в минуту.

В анализах крови при нормальном содержании общего белка подтверждена парапротеинемия, выявлен белок Бенс-Джонса — концентрация свободных легких цепей лямбда в повторных анализах оказалась повышенной — 41,0 мкг/мл (0,41 г/л). Концентрация белка Бенс-Джонса в моче достигала 0,95 г/л.

Была заподозрена болезнь накопления (AL-амилоидоз с поражением сердца), выполнены дополнительные обследования: биопсия кожного лоскута, магнитно-резонансная томография и сцинтиграфия миокарда, с результатами которых пациентка была направлена на амбулаторную консультацию к онкогематологу. Диагноз был подтвержден, назначена госпитализация в Научно-клинический центр трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях для проведения специализированного лечения.

В апреле-мае 2023 г. в рамках специфической терапии выполнено 4 введения препарата моноклональных антител — даратумумаба, 16 мг/кг в сутки в монорежиме.

По окончании лечения состояние пациентки улучшилось, уменьшилась выраженность одышки, отеков. Произошло снижение уровней печеночных ферментов, С-реактивного белка, выросла скорость клубочковой фильтрации. Была выписана в стабильном удовлетворительном состоянии с диагнозом «Симптоматическая множественная миелома с секрецией IgG lambda. Системный AL-амилоидоз lambda с поражением сердца IIIb стадии, почек I стадии, печени, вегетативной нервной системы».

Показатели	Нормальные значения	Январь 2023 г.	Март 2023 г.	Апрель 2023 г.
Левое предсердие	27–38 мм	41 мм	44 мм (мм)	Тромб в ушке
Объем левого предсердия	22–52 мл	–	72 мл	70 мл
Правое предсердие	29–45 мм	48 мм	54 мм	Флотирующий тромб 27×22 мм
Правый желудочек	20–28 мм	29 мм	30 мм	–
Стенка правого желудочка	До 5 мм	6 мм	5 мм	Утолщена
Легочная артерия	15–21 мм	26 мм	20 мм	–
Давление в легочной артерии	<30 мм рт.ст.	23 мм рт.ст.	39 мм рт.ст.	33 мм рт.ст.
Конечный диастолический размер левого желудочка	38–52 мм	42 мм	37 мм	33 мм
Конечный диастолический объем левого желудочка	46–106 мл	82 мл	58 мл	54 мл
Межжелудочковая перегородка	До 11 мм	14 мм	17 мм	17 мм
Задняя стенка левого желудочка	6–9 мм	14 мм	16,5 мм	16 мм
Индекс массы миокарда левого желудочка	44–88 г/м ²	–	145 г/м ²	–
Конечный систолический размер левого желудочка	22–35 мм	30 мм	26 мм	–
Конечный систолический объем левого желудочка	14–42 мл	37 мл	26 мл	–
Ударный объем	70–100 мл	45 мл	32 мл	17 мл
Фракция выброса: по Тейхольцу	>60%	55%	55%	–
по Симпсону	>55%	–	45%	46%
Отношение скоростей в раннюю и позднюю фазу митрального притока (E/A)	<1,5	1,67	2,86	Пики не дифференцируются
Отношение скорости ранней фазы митрального притока к пиковой скорости движения кольца митрального клапана во время раннего наполнения (E/e')	<15	16,7	28,0	16
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE)	>17 мм	13 мм	9 мм	11 мм

Из данных катамнеза известно, что после выписки из стационара специфическую терапию амбулаторно получала регулярно, однако полного регресса симптомов со стороны сердца не произошло. Пациентку продолжала беспокоить одышка при физических нагрузках. В связи с нарастанием отеков, сердцебиением в октябре 2023 г. повторно госпитализировалась. По данным эхокардиографии сохранялись утолщение стенок левого желудочка, расширение предсердий, снижение ударного объема, рестриктивные нарушения (межжелудочковая перегородка — 18 мм, задняя стенка левого желудочка — 15 мм, индекс массы миокарда — 148 г/м², левое предсердие — 53 мм, правое предсердие — 53 мм, ударный объем — 23 мл, E/e' — 26). Холтеровское мониторирование ЭКГ обнаружило желудочковую экстрасистолию 4b градации по Лауну–Вольфу–Райяну. Уровень высокочувствительного тропонина Т оставался существенно повышенным — 111,2 нг/л. Печеночные и почечные показатели оставались измененными незначительно или нормальными. Общий билирубин — 22,7 мкмоль/л, АСТ — 27 ЕД/л, общий белок — 59 г/л, белок мочи — 0,05 г/л, креатинин — 75 мкмоль/л, расчетная

скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) составила 81,0 мл/мин/1,73 м².

В описанном клиническом случае от момента обращения к врачу до постановки диагноза прошло около полутора лет. Среди факторов, затрудняющих своевременную диагностику, очевидно, следует упомянуть изолированное поражение сердца в начальном периоде заболевания, недостаточную настороженность специалистов в отношении сердечного амилоидоза и относительно молодой возраст пациентки, но более важной причиной, на наш взгляд, является отсутствие полноценного динамического наблюдения. Пациентка фактически не наблюдалась амбулаторно в одной медицинской организации, а последовательно обращалась с одними и теми же жалобами в разные учреждения, преимущественно к врачам-кардиологам. Многократные госпитализации также проводились в различные стационары, при этом основное внимание врачей концентрировалось на попытках купирования симптомов сердечной недостаточности, главным образом, уменьшению выраженности отеочного синдрома и одышки. Несмотря на давно описанные в литературе алгоритмы [16], дифференциальный диагноз выявляемой

«гипертрофической кардиопатии» не проводился, новых диагностических предположений не выдвигалось, а пройденные в амбулаторных условиях обследования зачастую никак не оценивались.

Так, результаты протеинограммы с признаками парапротеинемии, выполненные в январе 2023 г., заинтересовали врачей стационара только спустя 3 месяца после выполнения, что навело их на мысль о возможном AL-амилоидозе сердца. Повышение легких цепей иммуноглобулинов в крови было подтверждено повторным анализом. Легкие цепи были обнаружены и в моче. Одновременно было обращено внимание на значительно повышенный уровень NT-проBNP, что в сочетании с повышением уровня тропонина типично для тяжелого амилоидоза сердца.

Тогда же проведено сравнение данных эхокардиографий, позволившее с уверенностью предположить рестриктивный характер нарушений, типичный для сердечного амилоидоза в противоположность установленным до поступления в Мариинскую больницу диагнозам гипертрофической кардиопатии и гипертонической болезни. Лечащим врачом были отмечены явная рефрактерность сердечной недостаточности к проводимой ранее терапии, нормальные размеры камер сердца, сохраненная фракция выброса, а также выраженное утолщение миокарда обоих желудочков в отсутствие анамнеза артериальной гипертензии.

Дополнили картину отрицательные результаты магнитно-резонансной томографии и сцинтиграфии миокарда, которые позволили отказаться в диагнозе от ATTR-типа в пользу AL-амилоидоза сердца.

В такой ситуации протеинурия и изменение печеночных показателей стали восприниматься клиницистами как свидетельства возможного вовлечения в патологический процесс печени, почек и, вероятно, других органов и систем. Пациентке выполнена биопсия кожного лоскута с отрицательным результатом, что, однако, не исключало сердечный амилоидоз.

Таким образом, сердечный амилоидоз мог быть заподозрен и подтвержден как минимум на 3 месяца ранее даты фактической постановки диагноза. В этот период заболевание продолжало прогрессировать, развивалась рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, зафиксированы эпизоды фибрилляции предсердий, по всей видимости, снизилась эффективность специфического лечения, которая, особенно при AL-типе, во многом зависит от его раннего начала и определяет выживаемость больных [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глазун Л.О., Полухина Е.В., Канин Е.С., Лойфман В.М., Пашковская Т.В. Клиническое наблюдение амилоидоза сердца: значение эхокардиографии на пути к диагнозу. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2024;1:22–34.
2. Джиоева О.Н. Функциональная диагностика амилоидной кардиомиопатии в условиях практики и экспертных центров. Терапевтический архив. 2023;95(1):96–102.
3. Каленчиц Т.И., Кабак С.Л., Котешова Г.В., Диденко Н.С., Глушко И.В., Гребенюк И.А. Амилоидоз сердца: случай из практики. Кардиология в Беларуси. 2024;16(1):105–114.
4. Лутай Ю.А., Крючкова О.Н., Килесса В.В., Ицкова Е.А., Турна Э.Ю. Консенсус экспертов по сердечному амилоидозу: ключевые моменты. Крымский терапевтический журнал. 2023;3:66–70.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачи-кардиологи должны обращать больше внимание на случаи рефрактерности к назначенному лечению. У таких пациентов требуется комплексная переоценка всех имеющихся сведений от подробного анамнеза до уровней биохимических маркеров поражения миокарда и результатов электро- и эхокардиографий на предмет поиска несоответствий в клинических и лабораторно-инструментальных данных, что и должно послужить отправной точкой для последующего дифференциального диагноза. Следует помнить, что диагнозы идиопатической кардиопатии или криптогенного гепатита врач может выставлять только после исключения всех иных причин поражения органов. Такой подход во всех случаях сохранит настороженность клинициста в отношении более редко встречающихся заболеваний, в том числе в отношении системного амилоидоза или множественной миеломы.

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 пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

5. Максудова А.Н., Халфина Т.Н., Нуруллина Г.И., Хидиятова А.Ф., Левина С.М., Исламова Г.М. AL-амилоидоз у пациентки с коморбидной патологией: сложности диагностики. Доктор.ру. 2024;2(1):77–81.
6. Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Аншелес А.А., О.Я. Чайковская, Добровольская С.В., Сергиенко В.Б., Саидова М.А., Терещенко С.Н., Бойцов С.А. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. Терапевтический архив. 2024;96(4):321–329.
7. Насонова С.Н., Чайковская О.Я., Шошина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Особенности лечения транстретиновой амилоидной кардиомиопатии: клинический случай. Медицинский совет. 2023;17(16):148–153.
8. Никифорова Т.В., Чарая К.В., Щекочихин Д.Ю., Магомедова З.М., Енокян М.С., Воловченко А.Н., Хамзатханова А.Х., Старовойтова Т.А., Богданова А.А., Каралкин А.В., Паша С.П., Першина Е.С., Грачев А.Е., Жиров И.В., Андреев Д.А. Первые данные о распространенности транстретинового амилоидоза при гипертрофии левого желудочка в России. Кардиология. 2024;64(4):54–60.
9. Орлов Ф.И., Аншелес А.А., Насонова С.Н., Саидова М.А., Жиров И.В., Степанова Е.А., Суворина М.Ю., Шошина А.А., Терещенко С.Н., Сергиенко В.Б. Трудности дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза сердца. Терапевтический архив. 2023;95(9):789–795.
10. Рамеева А.С., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Тао П.П., Козловская Л.В. Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2018;20(12):15–22.
11. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В., Семячкина А.Н., Школьников М.А. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1S):40–51.
12. Рябков В.А., Егоренкова М.А., Здоров А.Е., Головчанская Е.В., Рябкова Н.Л. Пациент с легочной гипертензией: редкий случай AL-амилоидоза с поражением сердца и наружного слухового прохода. Российский кардиологический журнал. 2024;29(2S):27–33.
13. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М., Адашева Т.В., Аншелес А.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Гудкова А.Я., Затеищikov Д.А., Костарева А.А., Насонова С.Н., Недогода С.В., Печерина Т.Б., Рыжкова Д.В., Сергиенко В.Б. Практические рекомендации по диагностике транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстретинового амилоидоза сердца). Терапевтический архив. 2022;94(4):584–595.
14. Черепанова В.В., Курышева М.А., Одинцова С.В. Плазмоклеточные дискразии: моноклональные гаммапатии, AL-амилоидоз, множественная миелома. Клинические наблюдения. Онкогематология. 2023;18(1):57–62.
15. Шкляев А.Е., Семеновых Е.А., Денисова Н.Ю., Кирьянов Н.А., Давлятшин Р.И. Клинико-анатомическая характеристика системного амилоидоза с поражением сердца и почек: случай из практики. Сибирское медицинское обозрение. 2023;6:112–116.
16. Туральчук М.В., Новик Г.А., Гудкова А.Я. Алгоритмы дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии и ее синдромов. Педиатр. 2013;4(3):82–85.
17. Adams D., Ando Y., Beirão J.M., Coelho T., Gertz M.A., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Lousada I., Suhr O.B., Merlini G. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. Journal of Neurology. 2021;268(6):2109–2122/
18. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Merlini G., Saraiya M.J.M., Sekijima Y., Sipe J.D., Per Westermark P. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the international society of amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid: The Journal of Protein Folding Disorders. 2018;25(4):215–219.
19. Castaño A., Narotsky D.L., Hamid N., Khaliq O.K., Morgenshtern R., DeLuca A., Rubin J., Chiuzaan C., Nazif T., Vahl T., George I., Kodali S., Leon M.B., Hahn R., Bokhari S., Maurer M.S. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. European Heart Journal. 2017;38(38):2879–2887.
20. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A., Burazor I., Caforio A.L.P., Damy T., Eriksson U., Fontana M., Gillmore J.D., Gonzalez-Lopez E., Grogan M., Heymans S., Imazio M., Kindermann I., Kristen A.V., Maurer M.S., Merlini G., Pantazis A., Pankuweit S., Rigopoulos A.G., Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. European Heart Journal. 2021;42(16):1554–1568.
21. Gertz M., Adams D., Ando Y., Beirão J.M., Bokhari S., Coelho T., Comenzo R.L., Damy T., Dorbala S., Drachman B.M., Fontana M., Gillmore J.D., Grogan M., Hawkins P.N., Lousada I., Kristen A.V., Ruberg F.L., Suhr O.B., Maurer M.S., Nativi-Nicolau J., Quarta C.C., Rapezzi C., Witteles R., Merlini G. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. BMC Family Practice. 2020;21(1):198.
22. Gertz M.A., Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. JAMA. 2020;324(1):79–89.
23. Gonzalez-Lopez E., Escobar-Lopez L., Obici L., Satri G., Bezard M., Saith S.E., AbouEzzeddine O.F., Mussinelli R., Gagliardi C., Kharoubi M., Griffin J.M., Dispenzieri A., Vilches S., Perlini S., Longhi S., Oghina S., Rivas A., Grogan M., Maurer M.S., Damy T., Palladini G., Rapezzi C., Garcia-Pavia P. Prognosis of transthyretin cardiac amyloidosis without heart Failure symptoms. JACC. CardioOncology. 2022;4(4):442–454.
24. González-López E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G., de Haro-Del Moral F.J., Cobo-Marcos M., Robles C., Bornstein B., Salas C., Lara-Pezzi E., Alonso-Pulpon L., Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. European Heart Journal. 2015;36(38):2585–2594.
25. Maurer M.S., Elliott P., Comenzo R., Semigran M., Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. Circulation. 2017;135:1357–1377.
26. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T., Dorbala S., Drachman B.M., Fontana M., Grogan M., Kristen A.V., Lousada I., Nativi-Nicolau J., Cristina Quarta C., Rapezzi C., Ruberg F.L., Witteles R.,

Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation. Heart Failure*. 2019;12(9):e006075.

27. Ravichandran S., Lachmann H.J., Wechalekar A.D. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1567–1568.
28. Ruberg F.L., Grogan M., Hanna M., Kelly J.W., Maurer M.S. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:2872–2891.
29. Sperry B.W., Reyes B.A., Ikram A., Donnelly J.P., Phelan D., Jaber W.A., Shapiro D., Evans P.J., Maschke S., Kilpatrick S.E., Tan C.D., Rodriguez E.R., Monteiro C., Tang W.H.W., Kelly J.W., Seitz W.H. Jr, Hanna M. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(17):2040–2050.

REFERENCES

1. Glazun L. O., Polukhina E. V., Kanin E. S., Loyfman V. M., Pashkovskaya T. V. Clinical case of cardiac amyloidosis: the value of echocardiography on the path to diagnosis. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika*. 2024;1:22–34. (In Russian).
2. Dzhioeva O.N. Functional methods of amyloid cardiomyopathy diagnostic in practice and in expert centers: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(1):96–102. (In Russian).
3. Kalenchits T.I., Kabak S.L., Kotesnova G.V., Didenko N.S., Glushko I.V., Grebenyuk I.A. Cardiac Amyloidosis: A Case Report. *Cardiology in Belarus*. 2024;16(1):105–114. (In Russian).
4. Lutay Yu.A., Kryuchkova O.N., Kilessa V.V., Itskova E.A., Turna E.Yu. Expert consensus on cardiac amyloidosis: key points. *Krymskiy Terapevticheskiy Zhurnal*. 2023;3:66–70. (In Russian).
5. Maksudova A.N., Khalifina T.N., Nurullina G.I., Khidiyatova A.F., Levina S.M., Islamova G.M. AL-amyloidosis in a Female Patient with a Comorbide Pathology: Challenges with Diagnosis. *Doctor. Ru*. 2024;23(1):77–81. (In Russian).
6. Nasonova S.N., Zhirov I.V., Shoshina A.A., Osmolovskaya Yu.F., Ansheles A.A., Chaykovskaya O.Ya., Dobrovol'skaya S.V., Sergienko V.B., Saidova M.A., Tereshchenko S.N., Boytsov S.A. Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(4):321–329. (In Russian).
7. Nasonova C.N., Chaykovskaya O.Ya., Shoshina A.A., Osmolovskaya Yu.F., Zhirov I.V., Tereshchenko S.N. Features of treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy: clinical case. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(16):148–153. (In Russian).
8. Nikiforova T.V., Charaya K.V., Shchekochikhin D.Yu., Magomedova Z.M., Enokyan M.S., Volovchenko A.N., Khamzatkhanova A.Kh., Starovoytova T.A., Bogdanova A.A., Karalkin A.V., Pasha S.P., Pershina E.S., Grachev A.E., Zhirov I.V., Andreev D.A. Primary data on ATTR-amyloidosis prevalence among elderly patients with left ventricular hypertrophy in Russia. *Kardiologiya*. 2024;64(4):54–60. (In Russian).
9. Orlov F.I., Ansheles A.A., Nasonova S.N., Saidova M.A., Zhirov I.V., Stepanova E.A., Suvorina M.Yu., Shoshina A.A., Tereshchenko S.N., Sergienko V.B. Difficulties in differential diagnosis of the AL- and ATTR-cardiac amyloidosis. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(9):789–795. (In Russian).
10. Rameeva A.S., Rameev V.V., Moiseev S.V., Tao P.P., Kozlovskaya L.V. Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):15–22. (In Russian).
11. Reznik E.V., Nguen T.L., Ustyuzhanin D.V., Semyachkina A.N., Shkol'nikova M.A. "Red flags" to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):40–51. (In Russian).
12. Ryabkov V.A., Egorenkova M.A., Zdorov A.E., Golovchanskaya E.V., Ryabkova N.L. A patient with pulmonary hypertension: a rare case of AL amyloidosis involving the heart and external auditory canal. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):27–33. (In Russian).
13. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Moiseeva O.M., Adasheva T.V., Ansheles A.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Gudkova A.Ya., Zateyshchikov D.A., Kostareva A.A., Nasonova S.N., Nedogoda S.V., Pecherina T.B., Ryzhkova D.V., Sergienko V.B. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(4):584–595. (In Russian).
14. Cherepanova V.V., Kuryshva M.A., Odintsova S.V. Plasma cell dyscrasia: monoclonal gammopathies, AL-amyloidosis, multiple myeloma [Clinical case study] *Oncohematology*. 2023;18(1):57–62. (In Russian).
15. Shklyayev A.E., Semenovych E.A., Denisova N.Yu., Kir'yanov N.A., Davlyatshin R.I. Clinical and anatomical characteristics of systemic amyloidosis with impairment of heart and kidneys: a clinical case. *Siberian Medical Review*. 2023;6:112–116. (In Russian).
16. Tural'chuk M.V., Novik G.A., Gudkova A.Ya. The differential diagnosis algorithms of hypertrophic cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy syndromes. *Pediatr*. 2013;4(3):82–85. (In Russian).
17. Adams D., Ando Y., Beirão J.M., Coelho T., Gertz M.A., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Lousada I., Suhr O.B., Merlini G. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *Journal of Neurology*. 2021;268(6):2109–2122.
18. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S., Merlini G., Saraiya M.J.M., Sekijima Y., Sipe J.D., Per Westermark P. Amyloid no-
30. Tanskanen M., Peuralinna T., Polvikoski T., Notkola I.L., Sul-kava R., Hardy J., Singleton A., Kiuru-Enari S., Paetau A., Tienari P.J., Myllykangas L. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Annals of Medicine*. 2008;40(3):232–239.
31. Vaxman I., Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematologica*. 2019;141(2):93–106.
32. Wang C.C., Chang W.T., Lin Y.H., Tzeng B.H., Chao T.H., Hung C.L., Wu Y.W., Tsai C.H., Lin W.W., Chang K.C., Chang H.Y., Yu W.C., Wang W.H., Cheng C.I., Wang T.D., Hou C.J., Chen W.J. 2023 Expert consensus of the Taiwan Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Acta Cardiologica Sinica*. 2023;39(4):511–543.

- menclature 2018: recommendations by the international society of amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid: The Journal of Protein Folding Disorders*. 2018;25(4):215–219.
19. Castaño A., Narotsky D.L., Hamid N., Khaliq O.K., Morgenstern R., DeLuca A., Rubin J., Chiuhan C., Nazif T., Vahl T., George I., Kodali S., Leon M.B., Hahn R., Bokhari S., Maurer M.S. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *European Heart Journal*. 2017;38(38):2879–2887.
 20. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A., Burazor I., Caforio A.L.P., Damy T., Eriksson U., Fontana M., Gillmore J.D., Gonzalez-Lopez E., Grogan M., Heymans S., Imazio M., Kindermann I., Kristen A.V., Maurer M.S., Merlini G., Pantazis A., Pankuweit S., Rigopoulos A.G., Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2021;42(16):1554–1568.
 21. Gertz M., Adams D., Ando Y., Beirão J.M., Bokhari S., Coelho T., Comenzo R.L., Damy T., Dorbala S., Drachman B.M., Fontana M., Gillmore J.D., Grogan M., Hawkins P.N., Lousada I., Kristen A.V., Ruberg F.L., Suhr O.B., Maurer M.S., Nativi-Nicolau J., Quarta C.C., Rapezzi C., Witteles R., Merlini G. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Family Practice*. 2020;21(1):198.
 22. Gertz M.A., Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *JAMA*. 2020;324(1):79–89.
 23. Gonzalez-Lopez E., Escobar-Lopez L., Obici L., Satri G., Bezaud M., Saith S.E., AbouEzzeddine O.F., Mussinelli R., Gagliardi C., Kharoubi M., Griffin J.M., Dispenzieri A., Vilches S., Perlini S., Longhi S., Oghina S., Rivas A., Grogan M., Maurer M.S., Damy T., Palladini G., Rapezzi C., Garcia-Pavia P. Prognosis of transthyretin cardiac amyloidosis without heart Failure symptoms. *JACC. CardioOncology*. 2022;4(4):442–454.
 24. González-López E., Gallego-Delgado M., Guzzo-Merello G., de Haro-Del Moral F.J., Cobo-Marcos M., Robles C., Bornstein B., Sallas C., Lara-Pezzi E., Alonso-Pulpon L., Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2015;36(38):2585–2594.
 25. Maurer M.S., Elliott P., Comenzo R., Semigran M., Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135:1357–1377.
 26. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T., Dorbala S., Drachman B.M., Fontana M., Grogan M., Kristen A.V., Lousada I., Nativi-Nicolau J., Cristina Quarta C., Rapezzi C., Ruberg F.L., Witteles R., Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation. Heart Failure*. 2019;12(9):e006075.
 27. Ravichandran S., Lachmann H.J., Wechalekar A.D. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1567–1568.
 28. Ruberg F.L., Grogan M., Hanna M., Kelly J.W., Maurer M.S. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:2872–2891.
 29. Sperry B.W., Reyes B.A., Ikram A., Donnelly J.P., Phelan D., Jaber W.A., Shapiro D., Evans P.J., Maschke S., Kilpatrick S.E., Tan C.D., Rodriguez E.R., Monteiro C., Tang W.H.W., Kelly J.W., Seitz W.H. Jr, Hanna M. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(17):2040–2050.
 30. Tanskanen M., Peuralinna T., Polvikoski T., Notkola I.L., Sulkava R., Hardy J., Singleton A., Kiuru-Enari S., Paetau A., Tienar P.J., Myllykangas L. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Annals of Medicine*. 2008;40(3):232–239.
 31. Vaxman I., Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematologica*. 2019;141(2):93–106.
 32. Wang C.C., Chang W.T., Lin Y.H., Tzeng B.H., Chao T.H., Hung C.L., Wu Y.W., Tsai C.H., Lin W.W., Chang K.C., Chang H.Y., Yu W.C., Wang W.H., Cheng C.I., Wang T.D., Hou C.J., Chen W.J. 2023 Expert consensus of the Taiwan Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Acta Cardiologica Sinica*. 2023;39(4):511–543.

ОБ АВТОРАХ

* **Наталья Яковлевна Дзеранова**, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0009-0002-8356-0718; eLibrary SPIN: 8809-6824; e-mail: slon1501@rambler.ru

Наталья Олеговна Гончар, ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующая терапевтическим отделением, СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0001-7273-2513; eLibrary SPIN: 8906-2311; e-mail: fno83@yandex.ru

AUTHORS INFO

* **Natalia Ya. Dzeranova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0009-0002-8356-0718; eLibrary SPIN: 8809-6824; e-mail: slon1501@rambler.ru

Natalia O. Gonchar, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy named after the professor V.A. Waldman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Head of Department of Therapy, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Mariinsky Hospital", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0001-7273-2513; eLibrary SPIN: 8906-2311; e-mail: fno83@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Антонина Владимировна Исакова, лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-2457-2863; eLibrary SPIN: 9522-2892; e-mail: tonis2001@mail.ru

Софья Игоревна Кандарян, врач терапевтического отделения, СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-4545-6143; eLibrary SPIN: 9440-8025; e-mail: sofiakandaryan@gmail.com

Елизавета Павловна Маслова, медсестра терапевтического отделения, СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0000-4575-1586; eLibrary SPIN: 1856-7292; e-mail: maslova.lisa@mail.ru

AUTHORS INFO

Antonina V. Isakova, Laboratory Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-2457-2863; eLibrary SPIN: 9522-2892; e-mail: tonis2001@mail.ru

Sofia I. Kandaryan, Doctor, Department of Therapy, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Mariinsky Hospital", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-4545-6143; eLibrary SPIN: 9440-8025; e-mail: sofiakandaryan@gmail.com

Elizaveta P. Maslova, Nurse, Department of Therapy, Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Mariinsky Hospital", Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0000-4575-1586; eLibrary SPIN: 1856-7292; e-mail: maslova.lisa@mail.ru

* Автор ответственный за переписку / Corresponding author

Деканы педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета: от истока до 100-летнего юбилея

Д.О. Иванов, Г.Л. Микиртичан, В.Н. Тимченко, И.Д. Ляхов, В.И. Орел, Г.А. Суслова, И.В. Колтунцева, И.А. Чикова, С.В. Гречаный, Е.А. Панков, В.М. Суслов, О.В. Булина, И.А. Савина, Л.Д. Балашов, М.С. Трухманов

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

АННОТАЦИЯ

В январе 2025 г. исполняется 100 лет со дня открытия Ленинградского научно-практического института охраны материнства и младенчества — в настоящее время Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. В 1932 г. институт начал подготовку врачей-педиатров — на первый курс было зачислено 107 студентов (в 1933 г. — 100 человек, в 1934 г. — 164). Активно разрабатывались организационные и методические подходы, обеспечивающие функционирование всего образовательного процесса. Открывались учебные кафедры, научные лаборатории, административные структурные подразделения, в том числе был создан деканат. Для успешного функционирования факультета и вуза в целом критически важна фигура декана. Его деятельность в учебном процессе включает в себя сочетание академического руководства, административных умений и стратегического подхода, что способствует эффективной работе факультета и формированию благоприятной среды для обучения и научных изысканий. В доступных нам источниках не найдено имя преподавателя, который выполнял обязанности декана института в самые первые годы обучения студентов. Достоверно известно, что в 1936–1938 гг. обязанности декана Ленинградского педиатрического медицинского института исполнял заведующий кафедрой фармакологии профессор Карасик Владимир Моисеевич. В дальнейшем на эту должность последовательно избирались: доцент Левитина Р.П., доцент Кючарианц А.Г., доцент Семенова Е.П., доцент Быстров С.С., доцент Капитанаки А.Л., доцент Неженцев М.В., профессор Мирошников Б.И., профессор Микиртумов Б.Е., профессор Корнев М.А., доцент Матвеев С.В., доцент Собкович О.А., профессор Тимченко В.Н., доцент Гречаный С.В. С 2017 г. по настоящее время деканат педиатрического факультета вновь возглавляет профессор Тимченко В.Н.

Ключевые слова: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, педиатрический факультет, деканы, студенты

Как цитировать

Иванов Д.О., Микиртичан Г.Л., Тимченко В.Н., Ляхов И.Д., Орел В.И., Суслова Г.А., Колтунцева И.В., Чикова И.А., Гречаный С.В., Панков Е.А., Суслов В.М., Булина О.В., Савина И.А., Балашов Л.Д., Трухманов М.С. Деканы педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета: от истока до 100-летнего юбилея. Педиатр. 2025;16(2):139–157. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.39.49.013>

Deans of the Pediatric Faculty of Saint Petersburg State Pediatric Medical University: from the source to the 100th anniversary

Dmitry O. Ivanov, Galina L. Mikirtichan, Vladimir N. Timchenko, Ivan D. Lyakhov, Vasily I. Orel, Galina A. Suslova, Inna V. Koltuntseva, Irina A. Chikova, Severin V. Grechany, Evgeny A. Pankov, Vasily M. Suslov, Oksana V. Bulina, Irina A. Savina, Lev D. Balashov, Mikhail S. Trukhmanov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

January 2025 year marks the 100th anniversary of the opening of the Leningrad Scientific and Practical Institute for Maternal and Infant Protection — currently the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation. In 1932, the institute began training pediatricians from the student bench — 107 students were enrolled in the first year (in 1933 — 100 students, in 1934 — 164 students). Organizational and methodological approaches were actively developed to ensure the functioning of the entire educational process. Thus, educational departments, scientific laboratories, administrative structural divisions were opened, including the dean's office was created. The figure of the dean is critically important for the successful functioning of the faculty and the university as a whole. His activities in the educational process include a combination of academic leadership, administrative skills and a strategic approach, which contributes to the effective work of the faculty and the formation of a favorable environment for learning and research. In the sources available to us, the name of the teacher who served as dean of the institute in the very first years of students' education was not found. It is reliably known that in 1936-1938. The duties of the dean of the Leningrad Pediatric Medical Institute were performed by the head of the department of pharmacology, Professor Karasik V.M. Subsequently, the following were successively elected to this position: Associate Professor Levitina R.P., Associate Professor Kucharians A.G., Associate Professor Semenova E.P., Associate Professor Bystrov S.S., Associate Professor Kapitanaki A.L., Associate Professor Nezhentsev M.V., Professor Miroshnikov B.I., Professor Mikirtumov B.E., Professor Kornev M.A., Associate Professor Matveev S.V., Associate Professor Sobkovich O.A., Professor Timchenko V.N., Associate Professor Grechany S.V. From 2017 to the present, the Dean of the Faculty of Pediatrics is again headed by Professor V.N. Timchenko.

Keywords: Saint Petersburg State Pediatric Medical University, deans of courses, deans of junior courses, students

To cite this article

Ivanov DO, Mikirtichan GL, Timchenko VN, Lyakhov ID, Orel VI, Suslova GA, Koltuntseva IV, Chikova IA, Grechany SV, Pankov EA, Suslov VM, Bulina OV, Savina IA, Balashov LD, Trukhmanov MS. Deans of the Pediatric Faculty of Saint Petersburg State Pediatric Medical University: from the source to the 100th anniversary. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(2):139–157. DOI: <https://doi.org/10.56871/PED.2025.39.49.013>

В 2025 г. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет — первый в мире и единственный в России специализированный вуз для обучения детских врачей — отмечает свой вековой юбилей. И все эти 100 лет одной из его основных задач была подготовка врачей-педиатров.

В год столетнего юбилея особое внимание уделяется преподавателям, которые занимали должности деканов в нашем учебном заведении. Декан — это высшая административная должность факультета в учреждении высшего образования, именно декан непосредственно руководит организационной деятельностью по ведению учебной, воспитательной и научной работы студентов.

С открытием в 1925 г. Ленинградского Научно-практического института охраны материнства и младенчества (Институт ОММ, ныне СПбГПМУ) организовывались курсы повышения квалификации для дипломированных врачей. С этой целью были организованы учебные кафедры, на которых проводились занятия с врачами, а также научные исследования по всестороннему изучению здорового и больного ребенка. С 1932 г. наш институт начал подготовку врачей со студенческой скамьи.

Первый прием в количестве 55 человек был произведен в октябре 1932 г. и одновременно в вуз влились 52 студента из Первого Ленинградского медицинского института, принятые в марте 1932 г. (в 1933 г. принято 100 человек, в 1934 г. — 164). Эти первые годы стали временем поисков форм и методов преподавания теоретических и клинических дисциплин. Начали организовываться первые учебные кафедры уже для обучения студентов.

Постановлением Народного комиссариата здравоохранения РСФСР от 15 февраля 1935 г. больница-медвуз была реорганизована в Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ) — первое в мире специализированное учреждение для подготовки врачей-педиатров, начиная с 1-го курса. Директором нового медицинского института была назначена профессор Юлия Ароновна Менделева, руководившая Институтом ОММ с 1925 г. Организацией ЛПМИ было положено начало развития уникальной системы педиатрического образования в нашей стране.

Опыт обучения первого набора студентов-педиатров позволил выявить специфику их подготовки. Это обусловило разработку организационных и методических подходов при выборе методов обучения, обеспечивающих функционирование всей системы образовательного процесса.

В доступных нам источниках не найдено имя того преподавателя, который выполнял обязанности декана в самые первые годы обучения студентов. Но нам точно известно, что с 1936 по 1938 гг. обязанности декана Ленинградского педиатрического медицинского института исполнял заведующий кафедрой фармакологии профессор, доктор медицинских наук Карасик Владимир Моисеевич (рис. 1). В 1936–1938 гг. — декан, заведующий кафедрой фармакологии, профессор [1, 35].

В.М. Карасик родился в семье врача. С 1912 по 1916 гг. обучался на медицинском факультете университета, «выпущен лекарем». В дальнейшем работал на различных должностях (младшим врачом на Кавказском фронте, старшим врачом военно-санитарного поезда на Восточном и Туркестанском фронтах и др.).

С 1922 г. занимался преподавательской работой в должности ассистента кафедры фармакологии Первого Ленинградского медицинского института, в дальнейшем он создал и возглавил здесь кафедру токсикологии. Одновременно руководил лабораторией экспериментальной терапии в Санитарно-химическом институте.

В.М. Карасик — организатор и первый заведующий кафедрой фармакологии в ЛПМИ (1934–1964).

Время деканства В.М. Карасика было сложным, так как в первые годы после преобразования Института ОММ в ЛПМИ с каждым месяцем обнаруживались все новые и новые проблемы и задачи, связанные с организацией и функционированием такого сложного учреждения, каким является педиатрический вуз. Аналогов не было. Необходимо было принимать решения, как говорится, «с колес». Перед деканатом стояли сложные задачи по регулированию всех аспектов обучения студентов, утверждению всех учебных планов и программ и т.д. В сферу его деятельности входила работа по координированию расписаний лекций и практических занятий, экзаменационных сессий, проведение ежедневной работы по контролю посещаемости и успеваемости, организации досуга студентов во внеучебное время и т.п. Прием и выпуск студентов — тоже область контроля декана. В этот период большое внимание уделялось воспитательной работе, широко пропагандировались идеалы коммунизма, культивировались в молодежной среде такие качества, как героизм, равнодушие к материальным ценностям, способность жертвовать своими интересами ради интересов общества, коллективизм, взаимопомощь. 1936 г. — год принятия Конституции СССР. После ее опубликования 12 июня 1936 г. по всей стране во всех учреждениях и вузах



Рис. 1. Карасик Владимир Моисеевич

Fig. 1. Karasik Vladimir Moiseevich

было организовано ее всенародное обсуждение, продолжавшееся в течение 6 месяцев, пока Конституция не была принята VIII Всесоюзным чрезвычайным съездом Советов 5 декабря 1936 г. Организационные моменты, связанные с обсуждением Конституции студенчеством нашего вуза, также лежали на декане.

В начале апреля 1942 г. по льду Ладожского озера Владимир Моисеевич был эвакуирован из осажденного Ленинграда в Кисловодск, откуда уже выехал в Самарканд. Здесь в течение трех месяцев он заведовал кафедрой фармакологии в местном медицинском институте (Государственный Узбекский медицинский институт), на базе которого располагалась эвакуированная из Ленинграда Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. В декабре 1942 г. Карасик В.М. был призван на действительную военную службу и назначен консультантом-токсикологом санотдела Московской зоны обороны. В дальнейшем заведовал фармакологическим отделом Всесоюзного института экспериментальной медицины им. А.М. Горького. В 1946 г. общее собрание Академии медицинских наук СССР избрало В.М. Карасика своим членом-корреспондентом, в 1960 г. — академиком АМН СССР.

В.М. Карасик — автор монографии «Прошлое и настоящее фармакологии и лекарственной терапии» [19].

Владимир Моисеевич Карасик был награжден медалями «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», знаком «Отличник здравоохранения».

В 1938–1948 гг. должность декана исполняла доцент кафедры социальной гигиены женщины и ребенка (организации здравоохранения), кандидат медицинских наук Левитина Раиса Павловна (рис. 2)¹.

На ее долю выпали самые трудные в истории ЛПМИ годы, вместившие в себя несколько совершенно различных по содержанию периодов.

С началом войны подготовка врачей оставалась одной из основных задач Института. Однако задачи администрации ЛПМИ и деканата в этом направлении возросли многократно. Наряду с каждодневными обязанностями, которые составляют работу декана, Р.П. Левитиной пришлось исполнять отнюдь не тривиальные задачи, а все эти годы жить одной жизнью со студентами, сделать все возможное и невозможное для спасения их здоровья и жизни. Так вопрос поставила сама жизнь.

На июнь 1941 г. в ЛПМИ насчитывалось 1805 студентов. Начало войны пришлось на время экзаменационной сессии студентов младших курсов, государственной экзаменационной сессии выпускников и производственной практики студентов старших курсов, которая проходила в Ленинградской, Мурманской, Калининской и Витебской областях. Согласно указаниям Народного комиссариата здравоохранения СССР под руководством декана ЛПМИ



Рис. 2. Левитина Раиса Павловна

Fig. 2. Levitina Raisa Pavlovna

Р.П. Левитиной были подготовлены все необходимые документы установленного образца и организован первый военный выпуск 360 врачей. Экзаменационная сессия младших курсов не прерывалась и закончилась к 30 июня. Студенты 4-го курса должны были закончить производственную практику к 1 августа 1941 г. Большинство студентов 4-го курса, находящихся на практике, досрочно вернулись в институт, часть эвакуировалась в глубокий тыл вместе с населением тех областей, где проходила практика, отдельные студенты оказались на территории, захваченной врагом. Именно деканату необходимо было наладить четкий учет всех происходящих изменений среди студенчества.

Фронт очень нуждался в медицинских кадрах, профессиональных врачей не хватало. Народным комиссариатом здравоохранения СССР во главе с Г.А. Митеревым перед высшей медицинской школой были поставлены новые задачи, а именно: медицинские вузы должны были перейти на «ускоренную подготовку специалистов, обеспечивающих квалифицированную помощь в условиях военного времени», причем в кратчайшие сроки [6, 17, 48].

Первые вернувшиеся с производственной практики студенты нашего вуза попали под это распоряжение. Приказ по Ленинградскому педиатрическому медицинскому институту № 77 от 31 августа 1941 г.² за подписью директора Ю.А. Менделевой и декана Р.П. Левитиной о первом досрочном выпуске студентов ЛПМИ содержал фамилии 21 юноши 4-го курса. Досрочно получив дипломы зауряд-врачей, они отправились на фронт. Всего за время войны институт произвел 7 плановых и досрочных выпусков, подготовил 947 врачей (рис. 3). Наряду с выпуском осуществлялся и набор студентов. Всех их опекал деканат.

В задачи деканата входил ежедневный учет каждого студента, выяснение причин отсутствия на занятиях, условий его проживания, обеспечения продовольственными

¹ Центральный государственный архив литературы и искусства (ЦГАЛИ) СПб. Ф. Р-243. Оп. 4-1. Д. 308.

² Приказы по учебной части Ленинградского педиатрического медицинского института за 1941 г. Музей истории СПбГПМУ. СПб. Ф. 24. Оп. 3. Ед. хр. 44.



Рис. 3. Студентки ЛПМИ, успешно сдавшие государственные экзамены. Справа налево: Бронислава Белицкая, Анна Ерошенкова, Надежда Яцевик, Ангелина Чернова. Август 1942 г. (фото из архива Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета)

Fig. 3. LPMI students who successfully passed state exams. From right to left: Bronislava Belitskaya, Anna Eroshenkova, Nadezhda Yatsevik, Angelina Chernova. August 1942 (photo from the archive of the St. Petersburg State Pediatric Medical University)

Заполнять четко и обязательно чернилами.

ЛИЧНАЯ КАРТОЧКА
представляемого к вручению медали «За оборону Ленинграда»

1. Фамилия Левинская
2. Имя и отчество Ранса Павловна
3. Пол ж. 4. Год рождения 1903
5. Партийность чл. ВКП/б 6. Национальность еврейка
7. Место работы и занимаемая должность Медицинск. ин-т ассистент
8. Домашний адрес Линдовская ул. д. 2

Медаль вручена 28 Июля 1943 г.
№ удостоверения к медали 5-10106
ЛТ. УНФ.

Рис. 4. Личная карточка представляемого к вручению медали «За оборону Ленинграда» (фото из архивов Санкт-Петербурга, медаль «За оборону Ленинграда», spbarchives.ru (дата обращения 17.02.2024))

Fig. 4. Personal card of the person nominated for the award of the medal "For the Defense of Leningrad" (photo from the archives of Saint Petersburg, medal "For the Defense of Leningrad", spbarchives.ru (date of access 17.02.2024))

карточками, одеждой и еще многими другими самыми насущными предметами жизни.

Очень серьезные и трудные задачи перед деканатом стояли во время организации эвакуации студентов, которые периодически инициировались руководством города.

Учебная жизнь в вузе не прекращалась. В период блокады лекции часто читались под грохот снарядов и бомб, иногда переносились в бомбоубежище, иногда полностью проводились в бомбоубежищах, но почти никогда не отменялись¹.

Деканат организовывал студентов не только на обучение. На протяжении всех лет войны учебные занятия чередовались с работой, зачастую очень тяжелой, особенно учитывая состояние студентов. По ночам они тушили зажигательные бомбы, рыли окопы и противотанковые рвы, строили газо- и бомбоубежища, участвовали в очистке территории института и города после зимы, совершали подворовые обходы, выезжали на заготовку торфа, часто они выполняли план на 150%. Студенты работали в госпиталях и больницах вместе со своими преподавателями.

После прорыва блокады в январе 1943 г., а затем и полного ее снятия в январе 1944 г., начали возвращаться из эвакуации профессора, а также студенты, отправленные

в эвакуацию. Определение студентов в учебные группы соответствующих курсов было оперативно проведено работниками деканата. На 1 июля 1944 г. практически весь профессорско-преподавательский состав, за исключением погибших, работал в Ленинграде.

Начался сложный процесс восстановления порядка обучения врачей в медицинских вузах на основе синтеза системы, сложившейся в довоенный период, богатейшего теоретического и практического опыта медиков в период войны и блокады. Роль деканата еще больше возросла. В завершающие годы Великой Отечественной войны большое внимание уделялось организации учебного процесса, который был строго регламентирован, и за этим следили работники деканата. Был взят курс на повышение качества успеваемости студентов, вводились меры по материальному поощрению отлично успевающих студентов. Различные категории студентов поэтапно освобождались от платы за обучение, которая была введена еще в 1940 г. Большое внимание уделялось обеспечению студентов учебниками и другими методическими материалами. Все это было под контролем декана.

Первые послевоенные годы проходили под знаком увеличения приема студентов в медицинские вузы, т.к. в стране наблюдался недостаток врачебных кадров. Прием студентов в ЛПМИ из года в год увеличивался и к концу 1940-х гг.

¹ Очерк о деятельности ЛПМИ за время войны с 22.06.41 г. по 01.08.44 г. Центральный государственный архив Санкт-Петербурга. Ф. 9872. Оп. 1, д. 161. Лл. 10–12.

составлял 600 человек. Поэтапный переход медицинских вузов на шестилетний срок обучения завершился в 1948/49 учебном году. Повышалась требовательность к поступающим на медицинские факультеты, увеличивались требования к приемным комиссиям, тщательному отбору абитуриентов.

Левитина Раиса Павловна награждена медалью «За оборону Ленинграда» (рис. 4).

Основные труды Р.П. Левитиной: «Методика измерения заболеваемости детей консультации» [29], «Индекс здоровья» и его применение для оценки здоровья детей» [27], «Заболеваемость детей яслей Выборгского района г. Ленинграда за 1939 г.» [28].

В 1948 г. деканом назначается Кючарианц Артур Григорьевич (рис. 5), исполнявший эту обязанность до 1956 г. [10, 25, 26].

А.Г. Кючарианц был начальником кафедры Военной медицинской подготовки ЛПМИ, генерал-майором медицинской службы, доцентом, кандидатом медицинских наук.



Рис. 5. Кючарианц Артур Григорьевич

Fig. 5. Kucharians Artur Grigorievich



Рис. 6. Семенова Екатерина Петровна

Fig. 6. Semenova Ekaterina Petrovna

Он родился в семье известного врача и оперной певицы итальянской оперной группы. В 1914 г. окончил медицинский факультет Императорского университета Святого Владимира. Принимал участие в Первой мировой войне 1914–1918 гг. С 1918 г. — в Красной армии, в рядах которой занимал различные должности (начальник санитарной части, помощник начальника санитарного управления Туркестанского фронта, врача отдельного корпуса путей сообщения на западной границе СССР, военного руководителя 2 Московского Университета, начальника санитарного управления Московского военного округа, начальника санитарного управления Сибирского военного округа и др.).

В 1934–1940 гг. являлся начальником Ленинградской Военно-медицинской академии. Участник Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. В осажденном Ленинграде был начальником санитарного управления Ленинградского фронта, военных госпиталей № 283 и № 1171. Согласно требованиям военного времени, военврач Кючарианц А.Г. в ЛПМИ перестраивает работы по переподготовке и переквалификации медицинских кадров, процесс основной и дополнительной учебы. В военные годы вуз подготовил для фронта несколько тысяч квалифицированных медицинских специалистов, прежде всего хирургов.

В послевоенные годы работал в Томском государственном университете и Томском медицинском институте, в 1946 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гистоморфология лимфатических органов при алиментарной дистрофии».

Имел награды: орден Ленина, ордена Красного Знамени (3 шт.), орден Красной Звезды, медаль «XX лет РККК», медаль «За оборону Ленинграда», медаль «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», медаль «За доблестный труд в Великую Отечественную войну 1941–1945 гг.».

Эти годы характеризуются высокой успеваемостью студентов, что было обусловлено качественным отбором абитуриентов в связи с высоким конкурсом, а также осознанным выбором профессии. Важную роль в укреплении учебной дисциплины играла воспитательная работа, носившая постоянный и наступательный характер, а также тот факт, что морально-этические нормы, предъявляемые к студенту-медику, в послевоенные годы были необычайно высокими.

В период с 1956 по 1960 гг. должность декана ЛПМИ занимала доцент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук Семенова Екатерина Петровна (рис. 6).

Е.П. Семенова — выпускница ЛПМИ, обучалась с 1936 по 1941 гг. С начала войны она была мобилизована в ряды Советской армии ((РККА, Красная армия до 1946 г.) (рис. 7) и служила в должности врача-ординатора (1942–1943 гг.), а в последующем — капитана медицинской службы, начальника хирургического отделения и начальника центрального эвакуационного пункта при госпитале № 282 Ленинградского и 1-го Белорусского фронтов (1943–1946 гг.). В 1942 г. вступила



Рис. 7 Екатерина Петровна Семенова и профессор Михаил Степанович Маслов, один из основоположников педиатрической школы

Fig. 7. Ekaterina Petrovna Semenova and Professor Mikhail Stepanovich Maslov, one of the founders of the pediatric school

в ряды Всесоюзной коммунистической партии (больше-
виков) (ВКП(б)). В 1946 г. она поступила в аспирантуру на
кафедру патологической анатомии и после ее окончания за-
числена ассистентом на ту же кафедру. В 1951 г. Семенова
Екатерина Петровна защитила кандидатскую диссертацию
по теме «Морфологические изменения в почках при сепси-
се и пиурии у детей раннего возраста».

С августа 1954 г. Е.П. Семенова находилась в двухго-
дичной командировке в г. Тиране (Албания), где заведовала
вновь организованной кафедрой патологической анатомии
медицинского института. По итогам работы была награжде-
на орденом Народной Республики Албания. Опубликован-
ные ею научные труды посвящены в основном инфекцион-
ной патологии и онкологии детского возраста: «Опухоли и
опухолеподобные пороки развития» [55], «Морфогенез и
некоторые вопросы гистогенеза гемангиом у детей» [53],
«Клинико-морфологическая характеристика невробластом
у детей» [52], «Об опухолях у детей» [54].

За боевые заслуги награждена рядом медалей и орде-
ном Красной Звезды, орденом Знак почета.

В памяти сотрудников она осталась энергичным, дея-
тельным администратором, требовательным и дисциплини-
рованным сотрудником, отзывчивым человеком.

Время деканства Е.П. Семеновой совпадает с пери-
одом, когда вновь происходит реформирование высшей
школы. В эти годы в жизнь высших учебных заведений по-
степенно начинают внедряться принципы, которые сохра-
няются и до наших дней.

В 1960 г. Е.П. Семенова была назначена ректором
ЛПМИ, а деканат в 1960–1969 гг. возглавлял Быстров Сер-
гей Сергеевич (рис. 8), заведующий кафедрой судебной
медицины (с 1967 по 1984 гг.), доктор медицинских наук,
профессор.

С.С. Быстров тоже выпускник ЛПМИ, который окончил
его в 1948 г. До ухода на заслуженный отдых в 1984 г. вся
жизнь его была связана с родным институтом. В 1955 г. он
защитил кандидатскую диссертацию, с 1975 г. — получил



Рис. 8. Быстров Сергей Сергеевич

Fig. 8. Bystrov Sergey Sergeevich

степень доктора медицинских наук, в 1977 г. ему присво-
ено звание профессора. Участник обороны Ленинграда,
Сергей Сергеевич являлся членом комитета ветеранов
Великой Отечественной войны, был председателем совета
Всесоюзного общества изобретателей и рационализаторов
ЛПМИ, членом правления Городского, Всесоюзного и Все-
российского общества судебных медиков, членом редкол-
легии журнала «Судебно-медицинская экспертиза», чле-
ном методических советов городского и областного Бюро
судебно-медицинской экспертизы. Сергей Сергеевич имел
многочисленные грамоты Министерства высшего и средне-
го специального образования СССР, был награжден знаком
«Отличник здравоохранения». Профессор Быстров С.С. —
участник Великой Отечественной войны 1941–1945 гг., до-
броволец Ленинградского народного ополчения, награжден
двумя орденами (орденом Славы III степени, Дружбы наро-
дов) и 8 медалями, в том числе «За оборону Ленинграда»,
«За победу над Германией в Великой Отечественной войне
1941–1945 гг.», «За доблестный труд», «20 лет победы в
Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «В память

250-летия Ленинграда», «В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина».

Основная научная проблема, которой занимался профессор С.С. Быстров и его ученики, — изучение танатогенеза и разработка новых методов диагностики смерти от утопления в пресной воде. Его фундаментальные исследования по патофизиологии утопления в пресной воде признаны не только в нашей стране, но и за рубежом. Предложенная С.С. Быстровым для диагностики смерти от утопления «нефтяная проба» применяется в практике судебной медицины во многих странах и носит его имя. Его основные работы: «О применении физико-химических методов при экспертизе утопления» [5], «К патофизиологии утопления в пресной воде» [7].

На протяжении всех лет работы в ЛПМИ Сергей Сергеевич принимал самое активное участие в совершенствовании системы образования, занимал самые ответственные должности: освобожденный секретарь партийной организации института, ответственный редактор институтской многотиражной газеты «Советский педиатр», заместитель декана, декан института, проректор по учебной работе.

Капитанаки Анатолий Леонидович — доцент кафедры детской хирургии, кандидат медицинских наук, в 1969–1984 гг. исполнял должность декана ЛПМИ (рис. 9)¹.

А.Д. Капитанаки родился в семье земского врача, фтизиатрия была специальностью его родителей. В июне 1941 г. окончил школу в г. Пушкине. С июля 1941 г. по февраль 1942 г. работал санитаром в эвакогоспиталях блокадного Ленинграда, после чего эвакуирован по «Дороге жизни» — по Ладоге, сначала в Челябинск, затем в Куйбышев. Как выжил подросток, больной туберкулезом легких, истощенный до крайней степени дистрофии, голодный, усыпанный вшами поверх трофических язв, остается загадкой. Не только выжил, но и с апреля 1942 г. он работал лаборантом в местной санчасти.

А.Л. Капитанаки окончил 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова. С сентября 1957 г. А.Л. Капитанаки стал ассистентом кафедры детской хирургии по курсу ортопедии ЛПМИ, а с 1963 г. — деканом иностранного факультета, затем — деканом старших курсов института. Поистине энциклопедическими были его знания в ортопедии. Область научных исследований — остеохондропатии. В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию. В своих научных трудах он рассматривал вопросы, связанные с туберкулезными поражениями позвоночника, врожденного вывиха бедра, эпифизарного остеомиелита, артрогрипоза, пороков развития кисти, врожденных аномалий развития нижних конечностей, сколиозов, остеобластокластом, косолапости, экзостозов, несовершенного остеогенеза, мышечной кривошеи, патологии периода новорожденности, костной пластики, удлинения конечностей, тазобедренного сустава и многие другие. Анатолий Леонидович был высокоэрудированным ученым, талантливым врачом и прекрасным диагностом, блестящим

хирургом. Жизнь Анатолия Леонидовича — яркая полоса света, рано вспыхнувшая, без остатка отданная страдающим детям, ученикам и любимой работе.

Многочисленные ученики А.Л. Капитанаки вспоминают своего учителя как блестящего педагога и лектора, щедро делившегося своим опытом и знаниями. Еще один дар, наверное, был от Бога — в его присутствии никогда не плакали дети, а когда он брал их на руки, успокаивались и начинали улыбаться. С его именем связано много благодарных воспоминаний и студентов, и сотрудников.

В 1975 г. за большие заслуги в развитии медицинской науки и в подготовке кадров институт был награжден орденом Трудового Красного Знамени и стал называться Ленинградский ордена Трудового Красного Знамени педиатрический медицинский институт.

Профессорско-преподавательский состав института главную свою задачу видел не только в подготовке высококвалифицированных специалистов, но и в их воспитании.



Рис. 9. Капитанаки Анатолий Леонидович
Fig. 9. Kapitanaki Anatoly Leonidovich



Рис. 10. Неженцев Михаил Васильевич
Fig. 10. Nezhentsev Mikhail Vasilievich

¹ ЦГА СПб. Ф. Р-9872. Оп. 10. Д. 3566.

Общий курс обучения студентов продолжался в течение 6 лет и заканчивался государственными экзаменами по марксистско-ленинской философии, педиатрии, общей и социальной гигиене с организацией здравоохранения. Выпуск студентов завершался принятием «Присяги врача Советского Союза». Все выпускники, сдавшие государственные экзамены, в соответствии с полученными ими назначениями направлялись на первичную специализацию в интернатуру, после чего они сдавали экзамен и получали свидетельство об окончании интернатуры, и лишь затем допускались к самостоятельной врачебной деятельности.

В 1984–1986 гг. должность декана ЛПМИ исполнял выпускник ЛПМИ 1970 г., доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук Неженцев Михаил Васильевич, который до этого в 1978–1984 гг. работал заместителем декана факультета (рис. 10). В тот период в институте был один факультет — педиатрический, на котором училось 3600 человек, т.е. 600 человек на каждом курсе. В сравнении с сегодняшним днем эта должность соответствует должности декана педиатрического факультета СПбГПМУ. Несмотря на внешнюю строгость, М.В. Неженцев относился к студентам с отеческой заботой, умел направить энергию студентов в правильное русло, всегда доброжелательно, иногда с чувством юмора, мог подбодрить и задать нужный импульс на учебные дела.

С 1986 г. Михаил Васильевич был переведен на должность проректора по научной работе, а с 1991 г. руководил Ленинградским педиатрическим медицинским институтом, который в 1994 г. под его руководством стал Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академией (СПбГПМА). В 1998–2014 гг. доктор медицинских наук, профессор М.В. Неженцев заведовал кафедрой фармакологии СПбГПМУ.

Родился М.В. Неженцев в г. Ленинграде в семье врачей. Отец — Неженцев В.М. работал главным врачом психиатрической больницы № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова, мать — Неженцева А.В., к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии ЛПМИ. В 1962 г. окончил школу № 53 с золотой медалью, в 1970 г. окончил с отличием ЛПМИ. В 1973 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Влияние глюкокортикоидов на функцию нервно-мышечных синапсов у крыс разного возраста» [49], в 1984 г. — докторскую диссертацию по теме «Пути профилактики и фармакологической коррекции нежелательных эффектов глюкокортикоидов в онтогенезе» [50]. Соавтор учебника для студентов педиатрического факультета «Фармакология», где отражены особенности фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов у детей, который по настоящее время остается основным учебным пособием для студентов. Автор монографий «Клиническая токсикология детей и подростков» [4], «Лечение заболеваний почек у детей» [31].

Основные научные проблемы и достижения: создание новых лекарственных препаратов; разработка рациональ-

ных схем сочетанного применения лекарственных препаратов с традиционными методами лечения (иглокалывание, фитотерапия и др.); гомеопатия; изучение влияния препаратов и токсических веществ на психосоматическое здоровье детей и подростков [30, 34, 60]. Автор более 300 публикаций, в том числе 15 авторских свидетельств на изобретения.

За добросовестный труд Михаил Васильевич Неженцев удостоен благодарности и премии Министерства здравоохранения Российской Федерации, имеет награды «Ветеран труда», медаль «300 лет Российскому флоту».

В 1986–1988 гг. деканом педиатрического факультета СПбГПМА был заведующий кафедрой факультетской хирургии, профессор, доктор медицинских наук Мирошников Борис Иванович (рис. 11) [8].

В 1960 г. он закончил Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт, затем — клиническую ординатуру по специальности «Фтизиатрия». В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «К патологической физиологии экстраплеврального пневмоторакса» [44], в 1980 г. — докторскую диссертацию на тему «Хирургическая тактика при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе» [45]. Под его руководством была усовершенствована программа подготовки врачей-педиатров, создана тестовая система обучения, разработан новый учебный план, написано 6 методических пособий.

Б.И. Мирошников является автором 420 научных работ, в том числе двух монографий: «Хирургия рака пищевода» [41], «Пластика пищевода» [47]. Под его руководством подготовлено 4 докторских и 16 кандидатских диссертаций. Он имеет 4 патента и 3 авторских свидетельства на изобретения, 32 удостоверения на рационализаторские предложения. Основные работы: «Методика формирования желудочного трансплантата для эзофагопластики» [43], «Резекция пищевода с одноэтапной внутригрудной эзофагогастропластикой» [42], «Опыт 110 панкреатодуоденальных резекций» [46].



Рис. 11. Мирошников Борис Иванович

Fig. 11. Miroshnikov Boris Ivanovich

Б.И. Мирошников награжден знаком «Отличник здравоохранения» (СССР), медалями «Ветеран труда», «В память 300-летия Санкт-Петербурга», хирургического общества Пирогова «За вклад в развитие хирургии», которая вручена ему в год 200-летия со дня рождения Н.И. Пирогова (Санкт-Петербург, 2010), «200 години от рождението на Николай Иванович Пирогов» (Болгария, 2010). В 1997 г. впервые в нашей стране он основал медицинский журнал на английском языке «Ex Consilio» и стал его редактором. Б.И. Мирошников — действительный член Балтийской педагогической академии, почетный член Хирургического общества Пирогова, неоднократно избирался в состав его правления.

Б.И. Мирошникова отличали принципиальность, высокая требовательность к себе и сотрудникам, преданность и полная самоотдача своей профессии, стремление к постоянному самосовершенствованию и созданию профессионально сильных коллективов.

В 1988–1993 гг. деканом ЛПМИ был избран Микиртумов Борис Емельянович, заведующий кафедрой психиатрии с курсом детской и подростковой психиатрии ФПК и ПП, доктор медицинских наук, профессор (рис. 12).

Б.Е. Микиртумов — выпускник ЛПМИ 1964 г. В 1972 г. он защитил кандидатскую диссертацию по теме «Нервно-психические нарушения у слепых и слабовидящих детей и подростков с врожденными катарактами», а в 1988 г. — докторскую диссертацию по теме «Нервно-психические нарушения при функциональных расстройствах менструального цикла в пубертатном возрасте». Он автор более 200 статей, монографий, руководств для врачей, учебников. Основные работы: монографии «Лексика психопатологии» [40], «Клиническая семантика психопатологии» [38], «Аутизм. История вопроса и современный взгляд» [36], руководства «Клиническая психиатрия раннего детского возраста» [37], «Курс общей психопатологии» [39], учебник «Основы клинической наркологии» [13].

Профессор Б.Е. Микиртумов возглавлял педиатрический факультет в трудное для страны и нашего вуза время — эпоху, когда падал престиж классического медицинского образования и традиционной деятельности врача, уступая место коммерческим отношениям в медицине. Многие были сделаны им для поднятия авторитета, престижа педиатрии, преподаваемой дисциплины, угроза кризиса которой наметилась с начала периода «перестройки». Коллеги и сотрудники педиатрического деканата помнят Б.Е. Микиртумова как широко образованного и эрудированного человека, грамотного и мудрого преподавателя, внимательного и чуткого к повседневным трудностям студентов, теплого и отзывчивого к людям, строгого и требовательного к себе.

Деканом педиатрического факультета СПбГПМА в 1993–1996 гг. был заведующий кафедрой нормальной анатомии, доктор медицинских наук, профессор, Корнев Михаил Александрович (рис. 13) [9].

В 1965 г. он окончил Хабаровский медицинский институт и в течение трех лет работал судебно-медицинским экспертом Хабаровского края. С 1971 по 1974 г. обучался в аспи-

рантуре 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова под руководством профессора М.Г. Привеса. В 1974 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние занятий тяжелой атлетикой на строение и синостозирование некоторых длинных трубчатых костей у юных спортсменов» [21], в 1984 г. — докторскую диссертацию на тему «Особенности минерализации костей кисти человека и влияние на них усиленной мышечной деятельности» [22]. В 1986 г. стал консультантом по медицинскому образованию при Министерстве здравоохранения Республики Афганистан и руководителем группы врачей-консультантов МЗ СССР.

Основные работы: «Клеточный состав подвздошных лимфатических узлов и вилочковой железы у мышей при локальном рентгеновском облучении гонад большими и малыми дозами» [23], «Состояние иммунной, репродуктивной и эндокринной систем организма при облучении в условиях воздействия стресс-факторов нерадиационной природы» [24], «Анатомия человека от эмбриогенеза до зрелости» [20].

Награжден орденами и медалями Республики Афганистан.

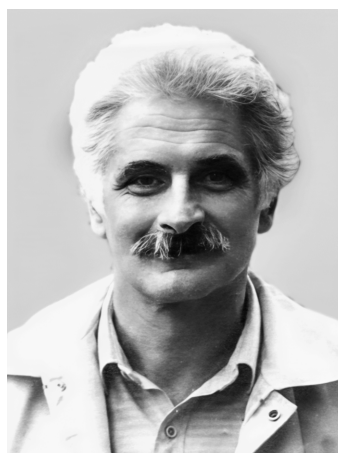


Рис. 12. Микиртумов Борис Емельянович

Fig. 12. Mikirtumov Boris Emelyanovich



Рис. 13. Корнев Михаил Александрович

Fig. 13. Kornev Mikhail Alexandrovich

В 1996–1999 гг. деканом педиатрического факультета был доцент кафедры лечебной физкультуры, физиотерапии и врачебного контроля, кандидат медицинских наук Матвеев Сергей Владимирович, выпускник Ленинградского ордена Трудового Красного Знамени педиатрического медицинского института 1981 г. (рис. 14).

В 1990 г. он защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Конституциональные особенности развития и оценка физиометрических данных у детей младшего школьного возраста» [32], в 2008 г. — докторскую диссертацию по теме «Обоснование и оценка эффективности лечебной физкультуры у детей с заболеваниями мочевой системы» [33]. Автор 236 опубликованных научных работ, из них 5 монографий, 36 учебно-методических работ, 2 патента. Соавтор руководств для врачей и специалистов «Лечебная физкультура в детском возрасте» [51], «Массаж в детском возрасте» [35].

Работал экспертом Лицензионной палаты Санкт-Петербурга по вопросам лицензирования медицинской и образовательной деятельности (лечебная физкультура и спортивная медицина, физиотерапия), Ученым секретарем диссертационного совета Д 208.090.06., менеджером по допинг-контролю (допинг-офицер) Кубка Конфедераций по футболу FIFA (Санкт-Петербург, 2017), чемпионата мира по футболу FIFA (Санкт-Петербург, 2018), чемпионата Европы UEFA (Санкт-Петербург, 2021), заместителем председателя аттестационной подкомиссии по лечебной физкультуре и спортивной медицине Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, секретарем экспертной группы отделения Центральной аттестационной комиссии МЗ РФ в Северо-Западном федеральном округе по медицинской реабилитации, спортивной медицине и санаторно-курортному делу, председателем комиссии по аккредитации врачей по специальности «Лечебная физкультура и спортивная медицина».

Имеет награды: благодарность министра здравоохранения РФ — за медицинское обеспечение Чемпионата мира по футболу FIFA; Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (благодарность, грамота); Комитета по физической культуре и спорту Санкт-Петербурга (благодарность, грамота); благодарность Союза «Национальная медицинская палата».

Собкович Олег Алексеевич — доцент кафедры детской хирургии, кандидат медицинских наук был деканом педиатрического факультета СПбГПМА с февраля по ноябрь 1999 г. (рис. 15).

Родился в 1956 г. в семье врача и военно-морского офицера. После окончания ЛПМИ в 1979 г. Собкович О.А. окончил сначала ординатуру, а затем аспирантуру на кафедре детской хирургии. В 1989 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лечение врожденной мышечной кривошеи у детей» (научные руководители: член-кор. Баиров Г.А.; доцент Капитанаки А.Л.) [56]. В дальнейшем работал на кафедре детской хирургии, вначале старшим лаборантом, а затем ассистентом. В должности доцента воз-

главил курс ортопедии и травматологии. Бывшие студенты помнят его как строгого и принципиального преподавателя.

Практическая работа Собковича О.А. была связана с лечением детей с ортопедической патологией и травмой опорно-двигательного аппарата, а научная деятельность посвящена проблемам консервативного и оперативного лечения детей с патологией тазобедренного сустава. Результатом его научной деятельности стали более 50 печатных работ, в том числе глава в объемном справочнике «Детские болезни» [16], несколько патентов на изобретения.

С 2002 г. Собкович О.А. возглавлял 1-е хирургическое отделение детской городской больницы № 22, где вел активную научно-практическую работу по лечению и реабилитации детей с болезнью Пертеса. В 2007 г. это отделение стало лучшим в Санкт-Петербурге среди хирургических отделений.

Многие судьбы больных детей и их родителей прошли через сердце и умелые руки детского хирурга Собковича О.А. Многих детей он поставил на ноги в прямом смысле



Рис. 14. Матвеев Сергей Владимирович

Fig. 14. Matveev Sergey Vladimirovich



Рис. 15. Собкович Олег Алексеевич

Fig. 15. Sobkovich Oleg Alekseevich

этого слова. Врачебную династию Собковича О.А. успешно продолжают его дочери, которым он, как когда-то ему его мать, привил любовь и уважение к врачебному делу.

В 1980–1990-е гг. произошли серьезные изменения в системе высшего медицинского образования в России. По-прежнему были сильны традиции централизованного управления высшей школой, сохранялся громоздкий административный аппарат.

В эти годы трансформировалась и содержательная сторона образовательного процесса, укреплялись системы контроля качества подготовки кадров в высшей школе.

Ленинградский педиатрический медицинский институт и его клиническая больница в конце 1980-х — начале 1990-х гг. вместе со всей страной переживали трудности переходного периода, происходящие масштабные перемены в экономической и политической жизни, когда менялись идеологические парадигмы развития общества, осуществлялась структурная и содержательная перестройка образовательного процесса в российской высшей медицинской школе.

Тимченко Владимир Николаевич — декан педиатрического факультета в 1999–2012 гг., заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича, доктор медицинских наук, профессор (рис. 16). В 1978 г. окончил с отличием Ленинградский орден Трудового Красного Знамени педиатрический медицинский институт. В 1978–1980 гг. обучался в клинической ординатуре, с 1980 по 1983 гг. — в очной аспирантуре на кафедре инфекционных болезней у детей.

В 1977–1984 гг. возглавлял студенческий профсоюзный комитет института, в 1985 г. работал в должности ответственного секретаря приемной комиссии ЛПМИ, в 1986–1989 гг. — ответственным секретарем выездной приемной комиссии института в г. Пскове и в г. Новгороде. В 1984–1989 гг. — заместитель декана педиатрического факультета, в 1989–1993 гг. — декан по работе с иностранными студентами.

В 1983 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Инфекционные болезни» на тему «Изменение функциональной активности коры надпочечников и половых желез при эпидемическом паротите у мальчиков» (научные руководители: заслуженный деятель науки и техники РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Тимофеева Г.А.; доктор медицинских наук, профессор Зайчик А.М.) [58].

В 1996 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Инфекционные болезни» на тему «Клинико-патогенетические аспекты воздушно-капельных инфекций у детей (коклюша, эпидемического паротита, скарлатины)» (научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор Быстрыкова Л.В.; доктор медицинских наук, профессор Веселов Н.Г.) [59].

В 1992–2019 гг. В.Н. Тимченко успешно выполнял обязанности Главного внештатного специалиста по инфекцион-

ным заболеваниям у детей Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, с 2012 г. является Главным внештатным специалистом по инфекционным заболеваниям у детей в Северо-Западном федеральном округе России.

Автор более 530 научных трудов, в том числе учебника для студентов медицинских вузов, выдержавшего уже 5 изданий, «Инфекционные болезни у детей» [57].

Профессор Тимченко В.Н. — заслуженный врач Российской Федерации.

Гречаный Северин Вячеславович — декан педиатрического факультета в 2012–2017 гг., заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, доцент, доктор медицинских наук (рис. 17).

Выпускник ЛПМИ 1994 г. После окончания клинической ординатуры на кафедре психиатрии (1996) вначале работал в должности ассистента кафедры психиатрии, затем доцента (с 2004 г.) и далее в должности заведующего



Рис. 16. Тимченко Владимир Николаевич

Fig. 16. Timchenko Vladimir Nikolaevich



Рис. 17. Гречаный Северин Вячеславович

Fig. 17. Grechany Severin Vyacheslavovich

кафедрой (с 2009 г. и по настоящее время). В 1998 г. под руководством профессора Б.Е. Микиртумова защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нарушения предречевого поведения у младенцев в условиях полной материнской депривации» [12]. В 2015 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Расстройства поведения у подростков, сочетающиеся с употреблением психоактивных веществ (клинико-динамический и адаптационно-личностный аспекты)» [14].

Имеет более 250 работ по актуальным проблемам детской психиатрии, психосоматики, поведенческим расстройствам, возрастной наркологии и др. Автор более 10 учебников и учебно-методических пособий, руководств для врачей, в том числе рекомендованных учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию. Среди них «Клиническая психиатрия раннего детского возраста» [37], «Основы клинической наркологии» [13], «Психопатологическая диагностика в раннем детском возрасте» [15], «Клиническая психотерапия (инстинктивно-поведенческие и нейропсихологические модели)» [3], «Психиатрия детского возраста. Руководство для врачей» (2019) [2].

С 2003 г. работал деканом курса педиатрического факультета (два выпуска студентов — 2007 и 2013 гг.). С.В. Гречаный уделял особое внимание увеличению авторитета студенческих научных исследований, многократно организовывал студенческие научные конкурсы, олимпиады, в том числе Всероссийского уровня. Совершенствовал взаимодействие деканата и студенческого научного общества. Лично помогал студентам в планировании научной работы и оформлении статей. Большое значение Гречаный С.В. придает профилактической работе среди студентов, организации мероприятий здорового образа жизни и антинаркотических акций [11, 18]. С 2019 г. Гречаный С.В. работает в должности декана факультета «Лечебное дело».

С 2017 г. по настоящее время деканом педиатрического факультета вновь является Тимченко Владимир Николаевич, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича, профессор, доктор медицинских наук.

За время работы в должности декана факультета университетом подготовлено более 7000 врачей-педиатров, которые работают в различных регионах нашей страны и многих государствах мира. На протяжении многих лет

более 3000 студентов педиатрического факультета показывают средний балл 4,3 и выше. Число выпускников с «красным» дипломом ежегодно составляет не менее 20%, до 30% выпускников продолжают обучение в ординатуре по различным специальностям, а также в аспирантуре. Выпускники педиатрического факультета очень востребованы в лечебно-профилактических учреждениях страны, работодатели предлагают 15–20 рабочих мест каждому молодому врачу-педиатру. Профессор Тимченко В.Н. с большой любовью и уважением относится к студентам, принимает активное участие в решении их проблем.

Трудно переоценить вклад деканов в развитие СПбГПМУ в организацию учебного процесса, и особенно в оказании самой разнообразной помощи студентам, ведь декан — представитель и защитник интересов студентов, именно он в первую очередь персонифицирует связи и взаимоотношения студенчества с администрацией вуза и профессорско-преподавательским составом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков С.В. Карасик Владимир Моисеевич. В кн.: Большая медицинская энциклопедия: в 30 т. Б.В. Петровский, гл. ред. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия; 1979. Т. 10: Кабаков — Коалесценция: 112–113.
2. Автенюк А.С., Воронков Б.В., Гасанов Р.Ф. и др. Психиатрия детского возраста: руководство для врачей. СПб.: Наука и техника; 2019. EDN: YSLFUT.
3. Астахова О.А., Гречаный С.В., Дерягина М.А. и др. Клиническая психотерапия (инстинктивно-поведенческие и нейропсихологические модели). М.: Медицинское информационное агентство; 2018. EDN: NUSTMR.
4. Афанасьев В.В., Бородин Ю.С., Браилова Т.И. и др. Клиническая токсикология детей и подростков. Т. 1. СПб.: Интермедика; 1998. EDN: VOVQUR.
5. Быстров С.С. О применении физико-химических методов при экспертизе утопления. Судебно-медицинская экспертиза. 1975;1:7–10.
6. Барсуков М.И., Кувшинский Д.Д. Здравоохранение в годы Великой Отечественной войны 1941–1945. М.; 1977.

7. Быстров С.С., Тимченко Г.П. К патофизиологии утопления. Причины и характер нарушений электролитного равновесия при экспериментальном утоплении в пресной воде. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979;2:12–16.
8. Варзин С.А., Моисеенко В.М., Накопия Г.Г., Старенченко А.В., Шулутко Б.И., Яблонский П.К. Борис Иванович Мирошников. Вестник хирургии. 2017;176(6):113–116.
9. Гайворонский И.В. Памяти Михаила Александровича Корнева. Морфология. 2016;150(6):75–76.
10. Горелов Ю.П. А.Г. Кючарианц — генерал от медицины. Общественные и гуманитарные науки: междисциплинарный диалог: материалы III Международной научно-практической конференции (Кемерово, 29 июня 2021 г.). В.В. Шиллер, С.П. Звягин, З.В. Боровикова, А.В. Палин, Е.В. Бадаев, отв. ред. Кемерово: КемГМУ; 2021.
11. Гречаный С.В. Клинико-психологическая характеристика мотивов употребления психоактивных веществ подростками. Педиатр. 2015;6(2):12–16. DOI: 10.17816/PED6212-16.
12. Гречаный С.В. Нарушения предречевого поведения у младенцев в условиях полной материнской депривации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: СПбГПМА; 1998.
13. Гречаный С.В., Микиртумов Б.Е. Основы клинической наркологи: учебное пособие для педиатрических факультетов медицинских вузов. СПб.: СПбГПМА; 2008.
14. Гречаный С.В. Расстройства поведения у подростков, сочетающиеся с употреблением психоактивных веществ: клинико-динамический и адаптационно-личностный аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2015.
15. Гречаный С.В. Психопатологическая диагностика в раннем детском возрасте: учебное пособие для последипломного образования. СПб.: СПбГПМУ; 2017.
16. Григорьев А.И., Гуркин Ю.А., Добряков И.В. и др. Детские болезни: новейший справочник. СПб.: Эксмо; 2002. EDN: UKMHDR.
17. Ерегина Н.Т. Высшая медицинская школа России, 1917–1953. Ярославль: Индиго; 2010.
18. Зайцева А., Зайцев А., Комиссарчик К. Исследование предрасположенности студентов медицинского вуза к типам профессиональной деятельности. Российские биомедицинские исследования. 2023;8(2):49–54. DOI: 10.56871/RBR.2023.62.17.007.
19. Карасик В.М. Прошлое и настоящее фармакологии и лекарственной терапии: исторический очерк воззрений на содержание лечебного эффекта лекарства. Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние; 1965.
20. Корнев М.А., Надъярная Т.Н. Анатомия человека от эмбриогенеза до зрелости: Избр. разд. спланхнологии: учебное пособие по анатомии человека. СПб.: Фолиант; 2002.
21. Корнев М.А. Влияние занятий тяжелой атлетикой на строение и синостозирование некоторых длинных трубчатых костей у юных спортсменов: рентгено-анатомическое исследование. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1974.
22. Корнев М.А. Возрастные и половые особенности минерализации костей кисти человека и влияние на них усиленной мышечной деятельности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев; 1984.
23. Корнев М.А., Кульбах О.С. Клеточный состав подвздошных лимфатических узлов и вилочковой железы у мышей при локальном рентгеновском облучении гонад большими и малыми дозами. Морфология. 1992;102(6):7–16. EDN: MYHXKJ.
24. Корнев М.А., Кульбах О.С., Стрельникова Н.А. Состояние иммунной, репродуктивной и эндокринной систем организма при облучении в условиях воздействия стресс-факторов нерадикационной природы. Морфология. 1995;108(1):30–34. EDN: GGEZTW.
25. Кючарианц А.Г. Маршалы, генералы и адмиралы армянского происхождения в Санкт-Петербурге. А. Меружанян, сост. 3-е изд. СПб.: Роза ветров; 2014.
26. Кючарианц Артур Григорьевич [Электронный ресурс]: Википедия. Свободная энциклопедия. Доступно по: <https://ru.wikipedia.org/wiki/финансы> (дата обращения: 17.02.2024).
27. Левитина Р.П. «Индекс здоровья» и его применение для оценки здоровья детей. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства. 1940;XII(5):255–258.
28. Левитина Р.П. Заболеваемость детей яслей Выборгского района г. Ленинграда за 1939 г. консультации. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства. 1941;XIII(4):244–247.
29. Левитина Р.П. Методика измерения заболеваемости детей консультации. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства. 1940;XII(1):37–42.
30. Маркова И.В., Воронкова Л.А., Неженцев М.В. и др. Фармакология: учебник для студентов педиатрических факультетов медицинских институтов. СПб.: Сотис; 1994.
31. Маркова И.В., Неженцев М.В., Папаян А.В. Лечение заболеваний почек у детей: руководство для врачей. СПб.: Сотис; 1994. EDN: VLWKPP.
32. Матвеев С.В. Конституциональные особенности развития и оценка физиометрических данных у детей младшего школьного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1990.
33. Матвеев С.В. Обоснование и оценка эффективности лечебной физкультуры у детей с заболеваниями мочевой системы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2007.
34. Матвеев С.В., Потапчук А.А., Дидур М.Д. Массаж в детском возрасте: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. DOI: 10.33029/9704-6481-6-MAS-2022-1-368. EDN: RYOYAD.
35. Микиртичан Г.Л. К 75-летию Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, 1925–2000: Биографии. СПб.: СПбГПМА; 2000.
36. Микиртумов Б.Е., Завитаев П.Ю. Аутизм: история вопроса и современный взгляд. СПб.: Н-Л; 2012. EDN: QMBUZF.
37. Микиртумов Б.Е., Кошавцев А.Г., Гречаный С.В. Клиническая психиатрия раннего детского возраста: краткое руководство. СПб.: Питер; 2001. EDN: RQCRGV.
38. Микиртумов Б.Е., Ильичев И.Б. Клиническая семантика психопатологии. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: СПбГПМУ; 2007. EDN: QLQJHZ.
39. Микиртумов Б.Е., Ильичев А.Б. Курс общей психопатологии: руководство. СПб.: Сотис; 2008. EDN: QLTKZN.
40. Микиртумов Б.Е. Лексика психопатологии. СПб.: Речь; 2004. EDN: RQDBMZ.

41. Мирошников Б.И., Лебединский К.М. Хирургия рака пищевода. СПб.: Фолиант; 2002. EDN: VJWMAF.
42. Мирошников Б.И., Лабазанов М.М., Павелец К.В. и др. Резекция пищевода с одноэтапной внутригрудной эзофагогастропластикой. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1995;154(3):22–25. EDN: WOPYJH.
43. Мирошников Б.И., Лабазанов М.М., Павелец К.В. и др. Методика формирования желудочного трансплантата для эзофагопластики. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1995;154(2):24–28. EDN: ZBUBDV.
44. Мирошников Б.И. К патологической физиологии экстраплеврального пневмоторакса. Автореф. дис. ... канд мед. наук. Л.; 1964.
45. Мирошников Б.И. Хирургическая тактика при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.; 1980.
46. Мирошников Б.И., Лабазанов М.М., Макаревич А.К. Опыт 110 панкреатодуоденальных резекций. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1997;156(6):53–57. EDN: DZZQIM.
47. Мирошников Б.И., Горбунов Г.Н., Иванов А.П. Пластика пищевода. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2012. EDN: QMCIJR.
48. Митерев Г.А. Все на службу фронту. Советская медицина. 1941;13-14:4–7.
49. Неженцев М.В. Влияние глюкокортикоидов на функцию нервно-мышечных синапсов у крыс разного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1973.
50. Неженцев М.В. Пути профилактики и фармакологической коррекции нежелательных эффектов глюкокортикоидов в разные периоды онтогенеза (экспериментальные исследования). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.; 1983.
51. Потапчук А.А., Матвеев С.В., Дидур М.Д. Лечебная физическая культура в детском возрасте: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. DOI: 10.33029/9704-6838-8-LFC-2022-1-528. EDN: SLJKRC.
52. Семенова Е.П. Клинико-морфологическая характеристика невробластом у детей. Вопросы охраны материнства и детства. 1968;4:11–17.
53. Семенова Е.П. Морфогенез и некоторые вопросы гистогенеза гемангиом у детей. Труды научного общества патологоанатомов. 1964;5:195–199.
54. Семенова Е.П. Об опухолях у детей. Вопросы охраны материнства и детства. 1968;5:10–12.
55. Семенова Е.П. Опухоли и опухолевидные пороки развития у детей. Народная медицина (Албания). 1958;5:31–37.
56. Собкович О.А. Лечение врожденной мышечной кривошеи у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1989.
57. Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Баннова С.Л. и др. Инфекционные болезни у детей: учебник для студентов медицинских вузов. 5-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит; 2023. EDN: RMCZPY.
58. Тимченко В.Н. Изменение функциональной активности коры надпочечников и половых желез при эпидемическом паротите у мальчиков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1983.
59. Тимченко В.Н. Клинико-патогенетические аспекты воздушно-капельных инфекций у детей (коклюша, эпидемического паротита, скарлатины). Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996.
60. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Цыбульский Э.К. и др. Неонатология. Т. 2. 3-е изд., доп. и испр. М.: МЕДпресс-информ, 2004.

REFERENCES

1. Anichkov S.V. Karasik Vladimir Moiseevich. In: The Great Medical Encyclopedia: in 30 volumes. B.V. Petrovsky, editor-in-chief. 3rd ed. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1979. Vol. 10: Kabakov — Koalestsentsiya: 112–113. (In Russian).
2. Avtenyuk A.S., Voronkov B.V., Gasanov R.F. et al. Child Psychiatry: A Guide for Physicians. Saint Petersburg: Nauka i tekhnika; 2019. (In Russian). EDN: YSLFUT.
3. Astakhova O.A., Grechany S.V., Deryagina M.A. et al. Clinical psychotherapy (instinctive-behavioral and neuropsychological models). Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2018. (In Russian). EDN: NUSTMR.
4. Afanasyev V.V., Borodkin Yu.S., Brailova T.I., et al. Clinical toxicology of children and adolescents. Vol. 1. Saint Petersburg: Intermedika; 1998. (In Russian). EDN: VOVQUR.
5. Bystrov S.S. On the use of physical and chemical methods in the examination of drowning.. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 1975;1:7–10. (In Russian).
6. Barsukov M.I., Kuvshinsky D.D. Health care during the Great Patriotic War 1941–1945. Moscow; 1977. (In Russian).
7. Bystrov S.S., Timchenko G.P. On the pathophysiology of drowning. Causes and nature of electrolyte imbalance during experimental drowning in fresh water. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 1979;2:12–16. (In Russian).
8. Varzin S.A., Moiseenko V.M., Nakopia G.G., Starenchenko A.V., Shulutko B.I., Yablonsky P.K. Boris Ivanovich Miroshnikov. Vestnik khirurgii. 2017;176(6):113–116. (In Russian).
9. Gaivoronsky I.V. In memory of Mikhail Aleksandrovich Kornev. Morfologiya. 2016;150(6):75–76. (In Russian).
10. Gorelov Yu.P. A.G. Kyuchariants - General of Medicine. Social and Humanitarian Sciences: Interdisciplinary Dialogue: Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference (Kemerovo, June 29, 2021). V.V. Schiller, S.P. Zvyagin, Z.V. Borovikova, A.V. Palin, E.V. Badaev, ed. Kemerovo: KemSMU; 2021. (In Russian).
11. Grechany S.V. Clinical and psychological characteristics of motives for the use of psychoactive substances by adolescents. Pediatrician (St. Petersburg). 2015;6(2):12–16. (In Russian). DOI: 10.17816/PED6212-16.
12. Grechany S.V. Disturbances in pre-speech behavior in infants under conditions of complete maternal deprivation. PhD thesis. Saint Petersburg: SPbGPMA; 1998. (In Russian).
13. Grechany S.V., Mikirtumov B.E. Fundamentals of clinical narcology: a teaching aid for pediatric faculties of medical universities. Saint Petersburg: SPbGPMA; 2008. (In Russian).
14. Grechany S.V. Behavioral disorders in adolescents, combined with the use of psychoactive substances: clinical-dynamic and adaptive-personal aspects. MD thesis. Saint Petersburg; 2015. (In Russian).

15. Grechany S.V. Psychopathological diagnostics in early childhood: a teaching aid for postgraduate education. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2017. (In Russian).
16. Grigoriev A.I., Gurkin Yu.A., Dobryakov I.V. et al. Childhood diseases: the latest reference book. Saint Petersburg: Eksmo; 2002. (In Russian). EDN: UKMHDR.
17. Eregina N.T. Higher Medical School of Russia, 1917–1953. Yaroslavl: Indiko; 2010. (In Russian).
18. Zaitseva A., Zaitsev A., Komissarchik K. Study of predisposition of medical students to types of professional activity. Russian Biomedical Research. 2023;8(2):49–54. (In Russian). DOI: 10.56871/RBR.2023.62.17.007.
19. Karasik V.M. Past and present of pharmacology and drug therapy: historical essay on views on the content of the therapeutic effect of a drug. Leningrad: Meditsina, Leningr. otd-niye; 1965. (In Russian).
20. Kornev M.A., Nad'yarnaya T.N. Human anatomy from embryogenesis to maturity: Selected sections of splanchnology: a textbook on human anatomy. Saint Petersburg: Foliant; 2002. (In Russian).
21. Kornev M.A. The influence of weightlifting on the structure and synostosis of some long tubular bones in young athletes: an X-ray anatomical study. PhD thesis. Leningrad; 1974. (In Russian).
22. Kornev M.A. Age and gender characteristics of mineralization of bones of the human hand and the influence of increased muscular activity on them. MD thesis. Kyiv; 1984. (In Russian).
23. Kornev M.A., Kulbach O.S. Cellular composition of iliac lymph nodes and thymus gland in mice with local X-ray irradiation of gonads with large and small doses. Morfologiya. 1992;102(6):7–16. (In Russian). EDN: MYHXKJ.
24. Kornev M.A., Kulbakh O.S., Strelnikova N.A. The state of the immune, reproductive and endocrine systems of the body during irradiation under conditions of exposure to stress factors of non-radiation nature. Morfologiya. 1995;108(1):30–34. (In Russian). EDN: GGEZTW.
25. Kyuchariants A.G. Marshals, generals and admirals of Armenian origin in St. Petersburg. A. Meruzhanyan, comp. 3-e izd. Saint Petersburg: Roza vetrov; 2014. (In Russian).
26. Kyuchariants Artur Grigorievich [Electronic resource]: Wikipedia. The free encyclopedia. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/финансы> (accessed: 17.02.2024). (In Russian).
27. Levitina R.P. "Health Index" and its application for assessing children's health. Voprosy pediatrii i okhrany materinstva i detstva. 1940;XII(5):255–258. (In Russian).
28. Levitina R.P. Morbidity of children in nurseries of the Vyborg district of Leningrad for 1939 consultations. Voprosy pediatrii i okhrany materinstva i detstva. 1941;XIII(4):244–247. (In Russian).
29. Levitina R.P. Methodology for measuring morbidity in children consultations. Voprosy pediatrii i okhrany materinstva i detstva. 1940;XII(1):37–42. (In Russian).
30. Markova I.V., Voronkova L.A., Nezhentsev M.V. et al. Pharmacology: a textbook for students of pediatric faculties of medical institutes. Saint Petersburg: Sotis; 1994. (In Russian).
31. Markova I.V., Nezhentsev M.V., Papayan A.V. Treatment of kidney diseases in children: a guide for doctors. Saint Petersburg: Sotis; 1994. (In Russian). EDN: VLWKPP.
32. Matveev S.V. Constitutional features of development and assessment of physiometric data in children of primary school age. PhD thesis. Leningrad; 1990. (In Russian).
33. Matveev S.V. Justification and evaluation of the effectiveness of therapeutic physical training in children with diseases of the urinary system. MD thesis. Saint Petersburg; 2007. (In Russian).
34. Matveev S.V., Potapchuk A.A., Didur M.D. Massage in childhood: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russian). DOI: 10.33029/9704-6481-6-MAS-2022-1-368. EDN: RYOYAD.
35. Mikirtichyan G.L. On the 75th anniversary of the St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, 1925–2000: Biographies. Saint Petersburg: SPbGPMA; 2000. (In Russian).
36. Mikirtumov B.E., Zavitaev P.Yu. Autism: history of the issue and modern view. Saint Petersburg: N-L; 2012. (In Russian). EDN: QMBUZF.
37. Mikirtumov B.E., Koshchavtsev A.G., Grechany S.V. Clinical psychiatry of early childhood: a brief guide. Saint Petersburg: Piter; 2001. (In Russian). EDN: RQCRGV.
38. Mikirtumov B.E., Ilyichev I.B. Clinical semantics of psychopathology. 2nd ed., revised and enlarged. Saint Petersburg: SPbSPMU; 2007. (In Russian). EDN: QLQJHZ.
39. Mikirtumov B.E., Ilyichev A.B. Course of general psychopathology: manual. Saint Petersburg: Sotis; 2008. (In Russian). EDN: QLTKZN.
40. Mikirtumov B.E. Lexicon of psychopathology. Saint Petersburg: Rech'; 2004. (In Russian). EDN: RQDBMZ.
41. Miroshnikov B.I., Lebedinsky K.M. Surgery of esophageal cancer. Saint Petersburg: Foliant; 2002. (In Russian). EDN: VJWMAF.
42. Miroshnikov B.I., Labazanov M.M., Pavelets K.V. et al. Esophageal resection with one-stage intrathoracic esophagogastroplasty. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 1995;154(3):22–25. (In Russian). EDN: WOPYJH.
43. Miroshnikov B.I., Labazanov M.M., Pavelets K.V. et al. Methodology for forming a gastric transplant for esophagoplasty. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 1995;154(2):24–28. (In Russian). EDN: ZBUBDV.
44. Miroshnikov B.I. On the pathological physiology of extrapleural pneumothorax. PhD thesis. Leningrad; 1964. (In Russian).
45. Miroshnikov B.I. Surgical tactics in widespread fibrous-cavernous tuberculosis of the lungs. MD thesis. Leningrad; 1980. (In Russian).
46. Miroshnikov B.I., Labazanov M.M., Makarevich A.K. Experience of 110 pancreatoduodenal resections. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 1997;156(6):53–57. EDN: DZZQIM. (In Russian).
47. Miroshnikov B.I., Gorbunov G.N., Ivanov A.P. Esophageal plastic surgery. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2012. EDN: QMCJIR. (In Russian).
48. Miterev G.A. All for the service of the front. Sovetskaya meditsina. 1941;13-14:4–7. (In Russian).
49. Nezhentsev M.V. Effect of glucocorticoids on the function of neuromuscular synapses in rats of different ages. PhD thesis. Leningrad; 1973. (In Russian).
50. Nezhentsev M.V. Ways of prevention and pharmacological correction of undesirable effects of glucocorticoids in different periods of ontogenesis (experimental studies). MD thesis. Leningrad; 1983. (In Russian).
51. Potapchuk A.A., Matveev S.V., Didur M.D. Therapeutic physical education in childhood: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russian). DOI: 10.33029/9704-6838-8-LFC-2022-1-528. EDN: SLJKRC.

52. Semenova E.P. Clinical and morphological characteristics of neuroblastomas in children. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1968;4:11–17. (In Russian).
53. Semenova E.P. Morphogenesis and some issues of histogenesis of hemangiomas in children. *Trudy nauchnogo obshchestva patologoanatomov*. 1964;5:195–199. (In Russian).
54. Semenova E.P. On tumors in children. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1968;5:10–12. (In Russian).
55. Semenova E.P. Tumors and tumor-like malformations in children. *Narodnaya meditsina (Albaniya)* 1958;5:31–37. (In Russian).
56. Sobkovich O.A. Treatment of congenital muscular torticollis in children. PhD thesis. Leningrad; 1989. (In Russian).
57. Timchenko V.N., Chernova T.M., Bannova S.L. et al. Infectious diseases in children: textbook for students of medical universities. 5th ed., corr. and suppl. Saint Petersburg: SpetsLit; 2023. (In Russian). EDN: RMCZPY.
58. Timchenko V.N. Changes in the functional activity of the adrenal cortex and sex glands in epidemic mumps in boys. PhD thesis. Leningrad; 1983. (In Russian).
59. Timchenko V.N. Clinical and pathogenetic aspects of airborne infections in children (whooping cough, mumps, scarlet fever). MD thesis. Saint Petersburg, 1996. (In Russian).
60. Shabalov N.P., Ivanov D.O., Tsybulkin E.K. et al. Neonatology. Vol. 2. 3rd ed., add. and correct. Moscow: MEDpress-inform, 2004. (In Russian).

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, главный неонатолог Минздрава России, 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; e-Library SPIN: 4437-9626; e-mail: delopro@gpmu.org.ru

Галина Львовна Микиртичан, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гуманитарных дисциплин и биоэтики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-7913-4325; eLibrary SPIN: 3208-9066; e-mail: glm306@yandex.ru

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

Иван Дмитриевич Ляхов, проректор по оперативному управлению, административной и воспитательной работе, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: lyahov.id@gpmu.org

Василий Иванович Орел, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6098-3449; eLibrary SPIN: 8882-8738; e-mail: socp_ozz@mail.ru

AUTHORS INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Chief neonatologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology of Faculty of Retraining 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; e-Library SPIN: 4437-9626; e-mail: delopro@gpmu.org.ru

Galina L. Mikirtichan, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Humanities and Bioethics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-7913-4325; eLibrary SPIN: 3208-9066; e-mail: glm306@yandex.ru

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

Ivan D. Lyakhov, Vice-Rector for Operational Management, Administrative and Educational Work, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: lyahov.id@gpmu.org

Vasily I. Orel, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Social Pediatrics and Health Organization of the Faculty of Pediatrics and Vocational Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6098-3449; eLibrary SPIN: 8882-8738; e-mail: socp_ozz@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Галина Анатольевна Суслова, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7448-762X; eLibrary SPIN: 8110-0058; e-mail: docgas@mail.ru

* **Инна Викторовна Колтунцева**, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. А.Ф. Тура, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-4327-1260; eLibrary SPIN: 8324-5114; e-mail: koltunceva@yandex.ru

Ирина Александровна Чикова, канд. мед. наук, доцент, кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-4636-5825; eLibrary SPIN: 3528-1558; e-mail: irinachikova@gmail.com

Северин Вячеславович Гречаный, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5967-4315; eLibrary SPIN: 2836-8820; e-mail: svgrchany@mail.ru

Евгений Альбертович Панков, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0498-5252; eLibrary SPIN: 2356-9192; e-mail: pankin-evgeniy98@mail.ru

Василий Михайлович Суслов, канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-5903-8789; eLibrary SPIN: 4482-9918; e-mail: vms.92@mail.ru

Оксана Владимировна Булина, канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Ирина Александровна Савина, директор музея, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0007-3925-3696; eLibrary SPIN: 5110-4676; e-mail: iasavina@yandex.ru

AUTHORS INFO

Galina A. Suslova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Rehabilitation AF and DPO, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7448-762X; eLibrary SPIN: 8110-0058; e-mail: docgas@mail.ru

* **Inna V. Koltuntseva**, MD, PhD, Associate Professor of the A.F. Tour Department of Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-4327-1260; eLibrary SPIN: 8324-5114; e-mail: koltunceva@yandex.ru

Irina A. Chikova, MD, PhD, Associate Professor Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-4636-5825; eLibrary SPIN: 3528-1558; e-mail: irinachikova@gmail.com

Severin V. Grechany, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5967-4315; eLibrary SPIN: 2836-8820; e-mail: svgrchany@mail.ru

Evgeny A. Pankov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0498-5252; eLibrary SPIN: 2356-9192; e-mail: pankin-evgeniy98@mail.ru

Vasiliy M. Suslov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Rehabilitation AF and DPO, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-5903-8789; eLibrary SPIN: 4482-9918; e-mail: vms.92@mail.ru

Oksana V. Bulina, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Rehabilitation AF and DPO, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; eLibrary SPIN: 7960-2040; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Irina A. Savina, Director of the Museum, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0007-3925-3696; eLibrary SPIN: 5110-4676; e-mail: iasavina@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

Лев Дмитриевич Балашов, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-4467-2267; eLibrary SPIN: 8317-1230; e-mail: levbalashov@mail.ru

Михаил Сергеевич Трухманов, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9772-929X; eLibrary SPIN: 7409-4880; e-mail: mst1999@mail.ru

* Автор ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

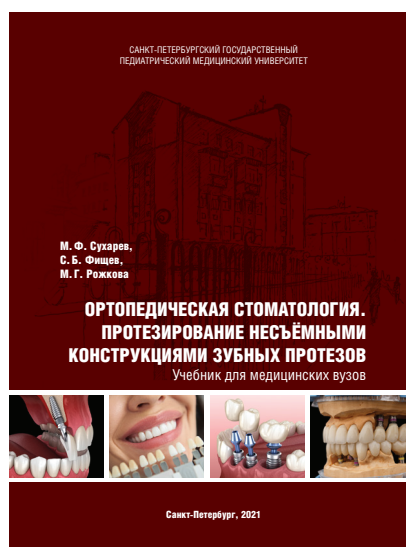
Lev D. Balashov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with a course in Immunopathology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-4467-2267; eLibrary SPIN: 8317-1230; e-mail: levbalashov@mail.ru

Mikhail S. Trukhmanov, MD, PhD Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in general child care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9772-929X; eLibrary SPIN: 7409-4880; e-mail: mst1999@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

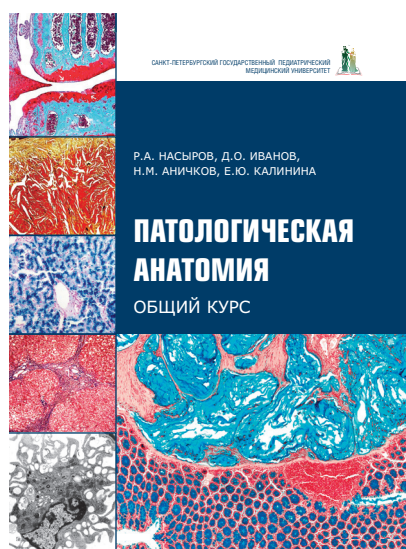
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под ред. акад. РАН А.В. Шаброва



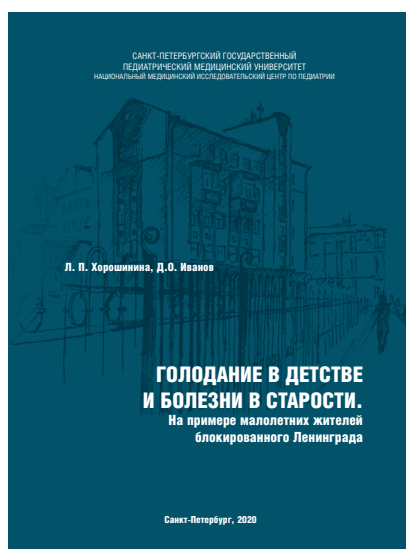
Монография посвящена одной из ведущих проблем современного здравоохранения — метаболическому синдрому. Представлены исторические аспекты изучения метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, критерии диагностики, эпидемиологические данные, проанализирована роль таких факторов, как микробиом кишечника, адипокины, оксидативный стресс, нарушение пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. Рассмотрено влияние метаболического синдрома на бронхолегочную патологию, гастроэнтерологическую патологию, половые дисфункции. Описаны перспективные методы обследования пациентов с метаболическим синдромом, современные подходы к терапии. Монография будет интересна врачам терапевтических специальностей, научным работникам, преподавателям, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Твердый переплет, 496 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777643/>

ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

Л.П. Хорошнина, Д.О. Иванов



Книга посвящена малоизученным медицинским проблемам у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания. Авторами изучаются отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокованном Ленинграде (1941–1944). Литературный обзор и полученные данные свидетельствуют об особенностях соматических заболеваний у бывших малолетних жителей блокадного Ленинграда, ставших ныне взрослыми. Книга переиздается повторно, текст её дополнен и исправлен.

Издание может быть интересно патологам, врачам-клиницистам, специалистам по организации здравоохранения и всем гражданам, интересующимся историей блокады Ленинграда.

2-е издание, переработанное и дополненное.

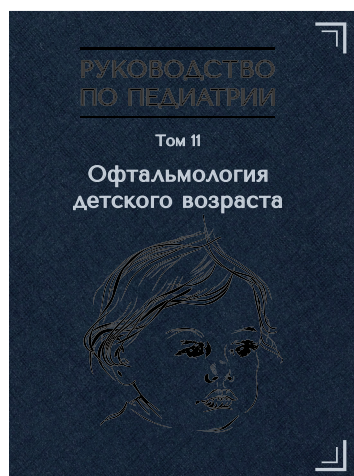
Твердый переплет, 176 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777647/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Руководство по педиатрии. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.В. Бржеский



Том 11 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития офтальмологии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний глаз у детей. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

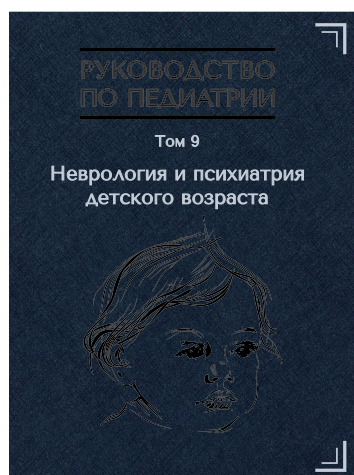
Издание предназначено офтальмологам, педиатрам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 344 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877706/>

Руководство по педиатрии. НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный



Том 9 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития неврологии и психиатрии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и психических расстройств. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, психиатрам, психотерапевтам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, 288 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877707/>
