



Pediatrician (St. Petersburg)

Том (Volume) 12
Выпуск (Issue) 6
2021

ISSN 2079-7850 (Print)
ISSN 2587-6252 (Online)

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

<https://journals.eco-vector.com/pediatr>



Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

А.В. Губин — доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ (Москва).

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

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

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

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБУ ВПО «СПбГУ» (Санкт-Петербург).

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

V.G. Arsentiev — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

A.V. Gubin — Prof., MD, PhD (medicine), Director. N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia).

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

E.N. Imanitov — 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. Krasnoshekhova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

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

Выходит 6 раз в год

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

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

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

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

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

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Щепин Е.В. (генеральный директор)

Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)

Смирнова И.В. (корректор)

Еленин В.А. (верстка)

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

Address for correspondence:

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

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,5.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург,

наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.

Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 2-1961-X.

Подписано в печать 29.12.2021

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

И.А. 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., врио директора. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

А.С. Симакходский — 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).

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Ю.С. Сергеев, В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов,
Е.С. Анциферова

Недостаточность витамина D у детей раннего возраста.

Реалии сегодняшнего дня 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.В. Захарова, В.В. Приц, А.В. Поздняков

Возможности количественной оценки регионарной легочной
перфузии с использованием трехмерной сверхбыстрой
динамической контрастной магнитно-резонансной томографии:
предварительный опыт у 10 испытуемых 15

А.М. Сергеев, А.В. Поздняков, С.В. Гречаный,
Э.Э. Атаманова, О.Ф. Позднякова,
О.В. Шокин, В.И. Полищук

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия у детей
с задержкой психоречевого развития, ассоциированной
с фокальной височной эпилепсией 27

Е.Р. Бычков, И.В. Карпова, С.Г. Цикунов,
Д.В. Крицкая, А.А. Лебедев, И.Ю. Тиссен,
С.С. Пюрвеев, П.Д. Шабанов

Действие острого психического стресса на обмен
моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной
системах головного мозга крыс 35

Д.П. Гладин, Н.С. Козлова, А.М. Королюк,
Н.Е. Баранцевич, И.А. Баранов, А.Р. Хайруллина,
Е.П. Баранцевич

Динамика антибиотикорезистентности стафилококков
в многопрофильном стационаре 43

Р.Т. Сулайманова, Р.М. Хайруллин, А.И. Лебедева,
Л.И. Сулайманова, Э.Д. Асхабова

Морфологические особенности яичников потомства
лабораторных мышей, которым вводили эстрогены во время
беременности 55

◆ ОБЗОРЫ

Н.А. Белых, О.А. Соловьева, Н.А. Аникеева

Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности
COVID-19 у пациентов детского возраста 63

Д.В. Заславский, И.Н. Чупров, Р.А. Насыров,
О.Л. Красногорская, Е.С. Большакова,
Е.С. Манылова, О.К. Минеева, Л.Н. Дроздова,
К.В. Штернлихт, А.А. Сыдилов, К.А. Коваленко,
А.П. Бражникова, Д.В. Козлова

Терапия псориаза — искусство, основанное на опыте? 77

◆ EDITORIAL

Yu.S. Sergeev, V.G. Arsentev, N.P. Shabalov,
E.S. Antsiferova

Vitamin D deficiency in young children.

The realities of today 5

◆ ORIGINAL STUDIES

A.V. Zakharova, V.V. Pritz, A.V. Pozdnyakov

Quantitative assessment of regional pulmonary
perfusion using three-dimensional ultrafast dynamic
contrast-enhanced magnetic resonance imaging: pilot study
results in 10 patients 15

A.M. Sergeev, A.V. Pozdnyakov, S.V. Grechaniy,
E.E. Atamanova, O.F. Pozdnyakova, O.V. Shokin,
V. I. Polishchuk

Proton magnetic resonance spectroscopy in children
with delayed mental and speech development associated
with focal temporal lobe epilepsy 27

E.R. Bychkov, I.V. Karpova, S.G. Tsikunov,
D.V. Krytskaya, A.A. Lebedev, I.Yu. Tissen,
S.S. Pyurveev, P.D. Shabanov

The effect of acute mental stress on the exchange
of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems
of the rat brain 35

D.P. Gladin, N.S. Kozlova, A.M. Korolyuk,
N.E. Barantsevich, I.A. Baranov, A.R. Khairullina,
E.P. Barantsevich

Dynamics of resistance to antibiotics in nosocomial
staphylococci from multidisciplinary hospital 43

R.T. Sulaymanova, R.M. Khayrullin, A.I. Lebedeva,
L.I. Sulaymanova, E.D. Askhabova

Maternal body estrogen exposure
influences the mice offspring ovaries'
morphology 55

◆ REVIEWS

N.A. Belykh, O.A. Solovyova, N.A. Anikееva

Epidemiological and clinical and laboratory features
of COVID-19 in pediatric patients 63

D.V. Zaslavsky, I.N. Chuprov, R.A. Nasyrov,
O.L. Krasnogorskaya, E.S. Bolshakova, E.S. Manylova,
O.K. Mineeva, L.N. Drozdova, K.V. Shternliht,
A.A. Sidikov, K.A. Kovalenko, A.P. Brazhnikova,
D.V. Kozlova

Is psoriasis therapy an art based on experience? 77

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*М.Э. Лозовская, Ю.А. Яровая, Е.Б. Васильева,
Л.В. Клочкова, Е.А. Малышева, О.М. Носкова*

Сочетание туберкулеза внутригрудных лимфатических
узлов и острого лимфобластного лейкоза у ребенка 89

*М.Ю. Фомина, Е.В. Гуменник, Д.Д. Коростовцев,
М.В. Ковеленова*

Особенности структурной эпилепсии у детей, перенесших
геморрагический инсульт 97

◆ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская

Лизосомные болезни накопления.

Мукополисахаридозы IV, VI и VII типов — синдромы

Моркио, Марото – Лами и Слая 107

◆ CLINICAL OBSERVATION

*M.E. Lozovskaya, Yu.A. Yarovaya, E.B. Vasilieva,
L.V. Klochkova, E.A. Malysheva, O.M. Noskova*

Combination of tuberculosis of the intra thoracic lymph nodes
and acute lymphoblastic leukemia in a child 89

*M.Yu. Fomina, H.V. Gumennik, D.D. Korostovtsev,
M.V. Kovelanova*

Structural epilepsy in children who have suffered
a hemorrhagic stroke 97

◆ CONGENITAL METABOLIC DISEASES

V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaia

Lysosomal storage diseases.

Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII – Morquio,

Maroto – Lamy and Sly syndrome..... 107

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 127

◆ INFORMATION

Rules for authors 127

**VITAMIN D DEFICIENCY IN YOUNG CHILDREN. THE REALITIES OF TODAY**

© Yurii S. Sergeev, Vadim G. Arsentev, Nikolai P. Shabalov, Elena S. Antsiferova

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sergeev YuS, Arsentev VG, Shabalov NP, Antsiferova ES. Vitamin D deficiency in young children. The realities of today. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):5-14. <https://doi.org/10.17816/PED1265-14>

Received: 05.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 29.12.2021

The article presents a review of the literature on the clinical aspects of assessing vitamin D deficiency in young children by the concentration of 25(OH)D (hydroxycalciferol) in blood serum. The purpose of the review was to familiarize pediatric specialists with the real state of affairs in assessing the clinical significance of diagnosing vitamin D status, its relationship with the prevention of deficient rickets, ways of correcting and choosing the dose of calciferol. A daily dose of 400 IU of vitamin D for young children is effective and safe in preventing deficient rickets. Higher subsidized doses of calciferol have not been shown to be more effective. In addition, they can potentially lead to toxic levels of vitamin D metabolites in the blood. When using lower daily doses (less than 400 IU), an adequate prophylactic effect may not be achieved. Determination of the level of circulating serum hydroxycalciferol, which characterizes the status of vitamin D in the body, is not recommended for routine examination and as a standard for diagnosing deficient rickets in young children. Calciferol has multilateral effects, modulates not only phosphorus-calcium metabolism, but also affects other systems and functions of the body, in particular, ontogenesis and the immune system. According to foreign literature, all infants should receive vitamin D for the prevention of rickets, treatment from the age of one month. This is most reliably identified for children, probably at risk. Convincing data indicating a positive protective effect on diabetes mellitus D on unforeseen pathology, for example, the frequency of exclusion of pneumonia, infectious diarrhea, atopic dermatitis in infancy, has not yet been obtained.

Keywords: early age; vitamin D; 25(OH)D (hydroxycalciferol); deficiency rickets; prevention.**НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. РЕАЛИИ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ**

© Ю.С. Сергеев, В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов, Е.С. Анциферова

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

Для цитирования: Сергеев Ю.С., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П., Анциферова Е.С. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста. Реалии сегодняшнего дня // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 5–14. <https://doi.org/10.17816/PED1265-14>

Поступила: 05.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

В статье представлен обзор литературы, посвященный клиническим аспектам оценки недостаточности витамина D у детей раннего возраста по концентрации 25(OH)D (гидроксикальциферола) в сыворотке крови. Обзор знакомит специалистов педиатрического профиля с реальным положением вещей в оценке клинической значимости диагностики статуса витамина D, ее связи с проведением профилактики дефицитного рахита, путей коррекции и выбора дозы кальциферола. Для профилактики дефицитного рахита ежедневная доза 400 МЕ витамина D для детей раннего возраста эффективна и безопасна. Более высокие дотационные дозы кальциферола не показали свою высокую эффективность. Кроме того, они потенциально могут привести к токсическому уровню метаболитов витамина D в крови. При использовании более низких суточных доз (менее 400 МЕ) адекватный профилактический эффект может быть не достигнут. Уровень циркулирующего в сыворотке гидроксикальциферола, характеризующего статус витамина D в организме, не рекомендуется определять при рутинном обследовании и в качестве стандарта при диагностике дефицитного рахита у детей раннего возраста. Кальциферол обладает многосторонними эффектами, модулирует не только фосфорно-кальциевый обмен, но влияет и на другие системы и функции организма, в частности онтогенез и иммунную систему. По данным зарубежной литературы, все дети грудного возраста должны получать витамин D для профилактики рахита начиная с месячного возраста. Наиболее надежно это доказано для детей, относящихся к группам риска. Настоятельно рекомендуется универсальная добавка витамина D до 12-месячного возраста детям, находящимся на грудном или смешанном вскармливании. В возрасте старше 12 мес. рекомендовано дополнительное назначение витамина D детям из групп риска.

Ключевые слова: ранний возраст; витамин D; 25(OH)D (гидроксикальциферол); дефицитный рахит; профилактика.

In recent years, the world has significantly shown increased interest in the study of vitamin D (calciferol) and its wide-ranging role in ensuring the vital activity of the body. This was related to the study of vitamin D supplementation in children and the need to correct calciferol deficiency. Such increased attention also naturally affected early childhood. This is due to active measures implemented in many countries to prevent, first of all, rickets in this age group. This interest is largely associated with the recent practical opportunity to assess objectively the body's calciferol levels by determining the concentration of its metabolite 25(OH)D (hydroxycalciferol D_2 and D_3) circulating in the blood serum. The interest in this problem is to some extent fueled by companies producing vitamin D preparations.

This review presents the current state of affairs among pediatric specialists in the world and Russian health care in assessing the clinical significance of determining vitamin D status based on the blood level of 25(OH)D in children and ways to correct its deficiency. Vitamin D deficiency (rickets) is a representative clinical manifestation of vitamin D deficiency. Despite the multitudes of publications discussing the biological activities of calciferol that affect various body functions, including children (immunity, ontogenesis processes, etc.), there is currently no convincing scientific evidence, from the standpoint of evidence-based medicine, of the relationship between vitamin D deficiency and other non-rachitic pathology. However, some clinical aspects of the association of vitamin D status with rickets remain controversial. Several established opinions, especially those prevailing in Russian pediatrics in relation to this pathology, have no scientific justification at all. The review also considers some aspects of the possible effects of prophylactic doses of vitamin D on the growth processes of children and morbidity with infectious and non-infectious diseases.

In the selection of publications for the review, we used a standard search strategy in scientific electronic databases Medline, Google Scholar (Google Academy), and eLibrary.ru. In line with the research goal, the search and selection of literary sources were also performed on the websites of organizations, institutions, and communities involved in the development of recommendations, analyzing the current literature and compiling systematic reviews, particularly in the accessible (open) part of the Cochrane Library. First, we selected high-quality clinical trials that, in terms of their methodological level, meet current requirements and criteria

for the evidence of the results obtained [2]. Priority was given to individual randomized clinical trials (RCTs), results of systematic reviews, meta-analyses, and publications of the Cochrane Collaboration. Our analysis also included modern national and international clinical guidelines that met the modern requirements of evidence-based medicine.

Clinical aspects of assessing vitamin D status in early childhood

The advent of the possibility of determining 25(OH)D levels in the blood serum created the prerequisites for the assessment of vitamin D status in the body and population by the concentration of this metabolite in practice. This has led to various proposals for the correction of vitamin D levels in the body, including young children, based only on indicators of insufficient circulating 25(OH)D. In most cases, such advice was not subsequently confirmed by RCTs. Epidemiological studies have also shown the prevalence of such deviations in all age groups in various populations in both economically developed and developing countries in northern and tropical regions [4, 10, 25, 28, 32]. Despite the obvious association, no evidence presents an absolute dose-dependent response to changes in serum 25(OH)D concentrations from taking vitamin preparations [31]. The 25(OH)D level is determined by the initial level of this precursor of the active metabolite D , dose of the administered drug, amount of the final active endogenous metabolite $1,25(OH)_2D_3$ produced, demographic characteristics, and number of other factors [25, 30, 31, 33, 34]. In addition, the levels of this metabolite depend on the method of determination, seasonality, nature of the underlying disease, and therapy, especially in cases of malabsorption. In accordance with the recommendations for determining the level of 25(OH)D, if the child received one or another vitamin D-containing drug or was exposed to ultraviolet radiation, then the assessment of vitamin D status should be performed no earlier than 3 months after the withdrawal of such exposures. Thus, the pharmacokinetics of vitamin D and its blood levels depend on many factors that affect absorption, distribution, metabolism, and excretion and routes of administration. All the listed links of kinetics are largely genetically determined processes [1, 8, 10, 12, 31, 38]. Serum 25(OH)D concentration, having a multifactorial (polygenic) nature, is not always closely associated with the occurrence of rickets. Thus, understanding that 25(OH)D is neither a synonym nor a marker of the physiological function of vitamin D is extremely important, as it is not the

main active form of vitamin D [7]. A review showed no significant correlation between serum 25(OH)D levels and the concentration of the final vitamin D metabolite 1,25(OH)₂D [31]. Often, in children with low levels of 25(OH)D, rickets does not develop, and conversely, in some cases, a sufficient level of 25(OH)D does not prevent the development of rickets, especially in infants born prematurely [7, 28]. The main cause of rickets in children born prematurely is a deficiency in calcium, phosphorus, and magnesium, and not calciferol. In this regard, it is currently not recommended to determine routinely the concentration of 25(OH)D when examining children and when diagnosing rickets [27, 28].

For a long time, the discussion continued on classifying vitamin D status in children according to the serum concentration of 25(OH)D [27]. Nevertheless, an agreement has recently been reached on such a distribution [27, 28]. According to the consensus, vitamin D supplementation in children is considered sufficient if the total 25(OH)D (D₂ and D₃) concentration exceeds >50 nmol/L (20 ng/mL). A level of 30–50 nmol/L (12–20 ng/mL) indicates calciferol deficiency, and when the serum 25(OH)D level is <30 nmol/L (12 ng/mL), vitamin D deficiency occurs. Concentration >250 nmol/L (100 ng/mL) is regarded as excessive, and if it is accompanied by hypercalcemia, hypercalciuria, and parathyroid hormone suppression, calciferol intoxication is diagnosed. Thus, based on the presented modern data, determining the serum concentration of 25(OH)D and its interpretation are appropriate for assessing vitamin D status in an individual and population, but not for an individual choice of a prophylactic dose of calciferol and diagnosis of rickets.

Issues on vitamin D deficiency, its prevention and treatment, judging by the publications, are currently receiving much attention globally. This is due to the establishment of the multifunctional role of calciferol in the body and the possibility of the laboratory assessment of the vitamin status individually. Vitamin D, in addition to calcium and phosphate homeostasis, is necessary for the development of the skeleton, successful functioning of activated B- and T-lymphocytes, insulin production, secretion of thyroid-stimulating hormone, and myocardial contractions [41]. However, rickets is naturally the focus of related publications, as a pathology most closely associated with a lack of calciferol in early childhood. Vitamin D deficiency in infants is traditionally explained by its low level in breast milk and the natural limitation of sun exposure [23]. Recently, some studies have indicated an increase in the incidence of rickets in children, even

in economically developed countries, particularly in the UK, Canada, and USA [24, 40, 42, 43, 45]. This phenomenon is mainly contributed by the migration of families with dark skin, who are most prone to vitamin D deficiency under conditions of limited insolation.

The epithet “deficiency” has replaced the definition of “vitamin D-deficient” because, as already mentioned, not only vitamin D deficiency, but also insufficient intake of calcium, phosphorus, and magnesium plays a significant role in the occurrence of rickets [6, 28, 40].

The most frequently cited questions in current early life studies are as follows: What is the safest and most effective dose of vitamin D for preventing rickets and other diseases in young children? Until what age is it appropriate for children to take vitamin D supplements for prophylactic purposes? The search for answers to these questions is presented in this review.

Prevention of vitamin D deficiency in early childhood: dose selection

When choosing the sources discussing this issue, we preferred modern publications that meet the requirements for research work, that is, with a minimum probability of making systematic errors [2]. The review deliberately included publications relating to regions with living conditions close to the Russian climate (Finland, Great Britain, Canada, Germany, etc.). The need of a breastfed infant for calciferol supplementation was confirmed by all the analyzed studies. The results of RCTs aimed at evaluating the efficacy and safety of various vitamin D doses in young children are analyzed and presented. As an example, we cite tests conducted in countries similar to the Russian Federation in terms of climatic and geographical characteristics.

In Finland, a double-blind RCT was conducted among breastfed children [19]. The participants were distributed into three groups, depending on the daily dose of vitamin D₃, namely, 400, 1200, and 1600 IU. All children received the drug from the age of 2 weeks. A comparative evaluation was performed after 12 weeks of prophylaxis. The authors did not reveal differences in calcium and phosphorus metabolism and the state of the skeletal system assessed by computed tomography.

A similar double-blind RCT was conducted in Canada among children distributed into four groups depending on the daily dose of vitamin D₃ (400, 800, 1200, and 1600 IU) [13]. All participants were breastfed with the same type and timing of the introduction of complementary foods. The follow-up

was performed for 12 mon. The authors concluded that vitamin D doses >400 IU per day did not confer additional benefits on bone mineralization. A comparison of the same groups at age 3 years also did not differ in their anthropometric parameters, body composition, and characteristics of the skeletal system [13, 18]. In turn, Canadian researchers, based on the serum level of 25(OH)D, demonstrated no difference in the prophylactic effect when taking ergo- and cholecalciferol preparations [13–15].

A systematic review with a meta-analysis by the Cochrane Society demonstrated the effectiveness of a 400 IU dose of vitamin D for infants, including those at risk [36]. Other reviews have also provided information characterizing the situation with the supplementation of calciferol to young children in other world regions [26, 28, 29, 32]. In the available publications, no data are available on the possible toxic effect of the prophylactic dose of 400 IU. A Cochrane review on the safety of prophylactic doses of vitamin D reported no risk of hypercalciuria, hypercalcemia, hyperphosphatemia, and hypoparathyroidism. The authors compared the effects of conventional doses of vitamin D with placebo effects [20].

Summary data on the effect of various prophylactic doses of calciferol on calcium–phosphorus metabolism and bone mineralization are presented in several reviews, including the Global Consensus on the Prevention and Management of Nutritional Rickets [13, 26, 28]. From these reviews, there is no evidence that higher daily doses of vitamin D over the generally accepted recommended dose of 400 IU affect any long-term meaningful outcomes. Larger amounts may result in serum 25(OH)D concentrations that are potentially associated with side effects.

Although numerous studies have confirmed the usefulness of vitamin D supplementation during the first 12 mon of life, no convincing evidence has established the usefulness of supplementation to children older than 1 year. This is due to the difficulties in assessing the influence of risk factors at this age, taking into account the consumption of products-containing vitamin D, sun exposure, etc. [23]. Calciferol supplementation is important for children at risk. The risk factors for rickets include the following [23, 28]:

Newborns and infants:

- Maternal vitamin D deficiency during gestation and lactation (limited sun exposure, dark skin, veiling, repeated births, and low dietary intake of calciferol)

- Prolonged exclusive breastfeeding without vitamin D supplementation

- Prematurity and low body length not corresponding to the gestational age

Children older than 1 year:

- Limited sun exposure, dark skin, and cultural practices (closed clothing, etc.).

- Reduced intake of dietary vitamin D (prolonged exclusive breastfeeding without complementary foods, lack of foods rich in calciferol and calcium in the diet, and starvation).

- Chronic diseases of the digestive system (such as malabsorption, exocrine pancreatic insufficiency, and biliary tract obstruction) and impaired hydroxylation of vitamin D metabolites (chronic liver or kidney disease).

- Iatrogenic factors (such as intake of rifampicin, isoniazid, and anticonvulsants).

The ultimate goal of scientific evidence on the efficiency and safety of medicines is their practical applicability. In this sense, it is of interest to analyze clinical guidelines for the prophylactic use of calciferol in young children from different regions. Currently, a sufficient number of clinical recommendations are available worldwide, both national and global (multinational), and their main provisions are based on contemporary principles of evidence-based medicine. We considered it interesting to compare the recommendations in these sources on the daily preventive use of vitamin D with Russian guidelines presented in the national program [5].

In the USA, the American Academy of Pediatrics indicated 400 IU in the first year of life, regardless of the type of feeding, and 400 IU at age >1 year [41].

In North America, the Institute of Medicine (USA) indicated 400 IU. In children aged >1 year, 600 IU was indicated by supplementation or with food [21].

In the DACH region (Germany, Austria, and Switzerland), the DACH Nutrition Society indicated 400 IU in the first year of life and then 800 IU [16].

In the European Union, the European Food Safety Authority (EFSA) indicated 400 IU up to 1 year of age and then 600 IU [39].

In the Northern region of Europe, EFSA indicated 400 IU in the first year of life and thereafter [11].

In the United Kingdom, the Scientific Advisory Committee on Nutrition indicated 200–400 IU in the first year of life and then 400 IU [22, 35].

Japan indicated 100 IU from birth to the age of 6 mon, 200 IU for mon 6–12, and 100–220 IU at age >1 year [37].

The World Health Organization (WHO) indicated 200 IU in the first year of life and later [29, in

the text of the reference source to the Food and Agricultural Organization/WHO recommendations of 2004].

The Global Consensus on the Prevention and Management of Nutritional Rickets (consensus was attended by representatives of the Asia-Pacific region, Japan, Latin America, Australia, India, Africa, China, British Commonwealth, and Europe) indicated 400 IU for the first 12 mon, regardless of the type of feeding, and then 600 IU either as supplementation or with food [28].

In the Russian Federation, National Program indicated 1000 IU in the first year of life or 1500 IU (for children aged 6–12 mon in the European North of Russia) and 1000 IU later [5].

The data presented demonstrate almost complete unanimity among international countries in the dose of vitamin D supplementation for children, especially in the first year of life. The exceptions are Japan and Russia. The low recommended prophylactic doses of calciferol for Japanese children can be explained by the national nutritional aspects characteristic of both nursing mothers and children aged >1 year. The widespread use in the diet of seafood and vegetables rich in vitamins D₃ and D₂, as well as calcium, largely meets the needs of the child, including through breast milk. Moreover, the doses recommended by the Russian program raise doubts in terms of reliability and validity. This is due to the complexity of the analysis of this publication. In the document, unlike international ones, there are no references to the publication of primary materials, which were the basis of the recommendations. These references are absent not only in the program itself but also in the publication preceding this document [3]. This refers to actual data obtained in various regions of Russia. In this regard, we could not, from the standpoint of modern requirements, assess the methodological level of these original studies, the validity of the results, and reliability and correctness of the conclusions. In addition, no information is available in the program proving the advantage in terms of the efficacy and safety of the proposed prophylactic doses of vitamin D over the prophylaxis scheme previously generally accepted in Russia.

Calciferol has multilateral effects and not only modulates phosphorus–calcium metabolism but also affects other systems and functions of the body, particularly ontogenesis and immune system. Thus, trials aimed at studying the effect of vitamin D on the disease course were of interest. A Cochrane systematic review [20] analyzed the possible effect of vitamin D supplementation on the linear

growth of children. The review included 60 RCTs. The authors did not find evidence for such influences. The same review examined the association of vitamin D supplementation with atopic diseases (allergic rhinitis and bronchial asthma), type 1 diabetes mellitus, and other autoimmune disorders. Calciferol supplementation had no significant effect on these diseases. Later, similar results were demonstrated by two double-blind RCTs with placebo [9, 17]. An RCT conducted in Australia found no difference in the incidence of atopic dermatitis and sensitization in children aged 6 mon who received a calciferol supplement at a dose of 400 IU, compared with placebo [33]. Another review from the Cochrane Library studied the effect of vitamin D supplementation on the incidence of infectious diseases in children from birth to age 5 years. Pneumonia and intestinal infections were chosen as objects of the study. The authors did not find evidence that vitamin D supplementation positively affects the incidence of this pathology [44].

Thus, according to international literature, all infants should receive vitamin D for the prevention of rickets, starting from age 1 month. This is most reliably proven for children at risk. Convincing evidence of a positive protective effect of vitamin D supplementation on other pathologies, such as the incidence of pneumonia, infectious diarrhea, and atopic dermatitis in infancy, has not yet been obtained. A daily dose of 400 IU of vitamin D for young children is effective and safe in preventing rickets. Supplementation with higher doses of calciferol is not effective compared with the conventional regimen. In addition, they have the potential to lead to toxic blood levels of vitamin D metabolites and hypercalcemia. When using lower daily doses (<400 IU), an adequate prophylactic effect may not be achieved.

A universal vitamin D supplementation is highly recommended up to age 12 mon for breastfed or mixed-fed children. There is no consensus on the need for additional supplementation for children who are bottle-fed with calciferol-enriched mixtures. At age >12 mon, vitamin D supplementation is recommended for children at risk. However, no convincing evidence supports the objectivity of the 12-month threshold. It appears that this age is taken arbitrarily; thus, it can be considered appropriate to supplement vitamin D until the age of 24 mon. Determining the level of the 25(OH)D metabolite circulating in the blood serum, which characterizes the status of vitamin D, is not recommended for use either as a routine method for examining children or for diagnosing rickets in young children.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE criteria. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article and have read and approved the final version before its publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no external funding.

REFERENCES

1. Arsentev VG, Baranov VS, Shabalov NP. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noi tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannoi patologii u detei. 2-e izd., ispr. i dop. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. 239 p. (In Russ.)
2. Grinhalh T. How to Read a Paper. The basics of evidence-based medicine. Transl. from Engl. 4st Edition. Denisova IN, Saitkulova KI, Leonova VP, Eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 34 p. (In Russ.)
3. Zaharova IN, Malcev SV, Borovik TE, et al. Results of a multicenter research "RODNICHOK" for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2015;94(1):62–67. (In Russ.)
4. Kirichenko NN, Zakrevskij VV, Konovalova IA, et al. Laboratory assessment of vitamin sufficiency of the body of military personnel in the Arctic zone of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;4(64):86–89. (In Russ.)
5. Natsional'naya programma "Nedostatochnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossiiskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii". Soyuz pediatrov Rossii. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.)
6. Sergeev Yu.S. Clinical diagnosis in pediatrics (formulations, classifications): a guide for physicians. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 384 p. (In Russ.) DOI: 10.33029/9704-6292-8-CDP-2021-1-384
7. Abrams SA. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(Suppl. 2):6–14. DOI: 10.1159/000508421
8. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1952–1958. DOI: 10.1093/ajcn/87.6.1952
9. Crowe FL, Mughal MZ, Maroof Z, et al. Vitamin D for Growth and Rickets in Stunted Children: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2021;147(1):e20200815. DOI: 10.1542/peds.2020-0815
10. Di Marco N, Kaufman J, Rodda CP. Shedding Light on Vitamin D Status and Its Complexities during Pregnancy, Infancy and Childhood: An Australian Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(4):538. DOI: 10.3390/ijerph16040538
11. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA J*. 2016;14(10): e045471. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4547
12. El Kholy M, Elsedfy H, Fernández-Cancio M, et al. Nutritional rickets: vitamin D, calcium, and the genetic make-up. *Pediatr Res*. 2017;81(2):356–363. DOI: 10.1038/pr.2016.222
13. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants. *JAMA*. 2013;309(17): 1785–1792. DOI: 10.1001/jama.2013.3404
14. Gallo S, Phan A, Vanstone CA, et al. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breastfed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3 months. *J Nutr*. 2013;143(2):148–153. DOI: 10.3945/jn.112.167858
15. Gallo S, Hazell T, Vanstone C, et al. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montréal, Canada: 25-hydroxyvitamin D and bone health effects from a follow-up study at 3 years of age. *Osteoporos Int*. 2016;27(8): 2459–2466. DOI: 10.1007/s00198-016-3549-z
16. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab*. 2012;60(4):241–246.
17. Hauta-Alus HH, Holmlund-Suila EM, Kajantie E, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation During Infancy on Growth During the First 2 Years of Life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1140–e1155.
18. Hazell T, Gallo S, Vanstone C, et al. Vitamin D supplementation trial in infancy: body composition effects at 3 years of age in a prospective follow-up study from Montréal. *Pediatr Obes*. 2017;12(1):38–47. DOI: 10.1111/ijpo.12105
19. Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinen T, et al. High-dose vitamin d intervention in infants – effects on vitamin d status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11): 4139–4147. DOI: 10.1210/jc.2012-1575
20. Huey SL, Acharya N, Silver A, et al. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD012875. DOI: 10.1002/14651858.CD012875.pub2
21. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
22. Julies P, Lynn RM, Pall K, et al. Nutritional rickets under 16 years: UK surveillance results. *Arch Dis*

- Child.* 2020;105(6):587–592. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317934
23. Jullien S. Vitamin D prophylaxis in infancy. *BMC Pediatr.* 2021;21(Suppl 1):319. DOI: 10.1186/s12887-021-02776-z
 24. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child.* 2004;89(8):781–784. DOI: 10.1136/adc.2003.031385
 25. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):23–54. DOI: 10.1530/EJE-18-0736
 26. Mimouni FB, Huber-Yaron A, Cohen S. Vitamin D requirements in infancy: a systematic review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(3):232–236. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000368
 27. Moon RJ, Harvey NC, Davies JH, Cooper C. Vitamin D and skeletal health in infancy and childhood. *Osteoporos Int.* 2014;25(12):2673–2684. DOI: 10.1007/s00198-014-2783-5
 28. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415.
 29. Nutritional rickets: a review of disease burden, causes, diagnosis, prevention and treatment. World Health Organization. 2019. 63 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329859/9789241516587-eng.pdf>
 30. Paradowski PT, Domagalski K, Sypniewska G. Low Serum 25-hydroxyvitamin D Level Does Not Adversely Affect Bone Turnover in Prepubertal Children. *Nutrients.* 2021;13(10):3324. DOI: 10.3390/nu13103324
 31. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev.* 2020;41(3):103–126. DOI: 10.33176/AACB-20-00006
 32. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann NY Acad Sci.* 2018;1430(1):44–79. DOI: 10.1111/nyas.13968
 33. Rueter K, Black LJ, Jones A, et al. Analytical Bias in the Measurement of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Infants. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(2):412. DOI: 10.3390/ijerph17020412
 34. Rueter K, Jones AP, Siafarikas A, et al. In “High-Risk” Infants with Sufficient Vitamin D Status at Birth, Infant Vitamin D Supplementation Had No Effect on Allergy Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;12(6):1747. DOI: 10.3390/nu12061747
 35. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) Vitamin D and Health. 2016. 304 p. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf
 36. Tan ML, Abrams SA, Osborn DA. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD013046. DOI: 10.1002/14651858.CD013046.pub2
 37. Tanaka K, Terao J, Shidoji Y, et al. Dietary reference intakes for Japanese 2010: fat-soluble vitamins. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2013;59(6):584–595. DOI: 10.3177/jnsv.59.584
 38. Taylor SN. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2020;76 (Suppl 2):30–41.
 39. Turck D, Bresson J, Burlingame B, et al. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). *EFSA J.* 2016;179. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.NNN
 40. Uday S, Högl W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):293–302. DOI: 10.1007/s11914-017-0383-y
 41. Wagner CL, Greer FR. Section on breastfeeding and committee on nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142–1152. DOI: 10.1542/peds.2008-1862
 42. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ.* 2007;177(2):161–166. DOI: 10.1503/cmaj.061377
 43. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(Suppl 6):1697–1705. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1697S44.
 44. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11): CD008824. DOI: 10.1002/14651858.CD008824.pub2
 45. Yousef S, Manuel D, Colman I, et al. Vitamin D Status among First-Generation Immigrants from Different Ethnic Groups and Origins: An Observational Study Using the Canadian Health Measures Survey. *Nutrients.* 2021;13(8):2702. DOI: 10.3390/nu13082702

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани как

- конституциональная основа полиорганной патологии у детей. 2-е изд., испр. и доп. Санкт Петербург: СпецЛит, 2019. 239 с.
2. Гринхалх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. 4-е изд. / под ред. И.Н. Денисова, К.И. Саиткулова, В.П. Леонова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 34 с.
 3. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., и др. Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 1. С. 62–67.
 4. Кириченко Н.Н., Закревский В.В., Коновалова И.А., и др. Лабораторная оценка витаминной обеспеченности организма военнослужащих в Арктической зоне Российской Федерации // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 4, № 64. С. 86–89.
 5. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России. Москва: ПедиатрЪ, 2018. 96 с. 6.
 6. Сергеев Ю.С. Клинический диагноз в педиатрии (формулировки, классификации): руководство для врачей. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 384 с. DOI: 10.33029/9704-6292-8-CDP-2021-1-384
 7. Abrams SA. Vitamin D in Preterm and Full-Term Infants // Ann Nutr Metab. 2020. Vol. 76, (Suppl 2). P. 6–14. DOI: 10.1159/000508421
 8. Aloia J.F., Patel M., Dimaano R., et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration // Am J Clin Nutr. 2008. Vol. 87, No. 6. P. 1952–1958. DOI: 10.1093/ajcn/87.6.1952
 9. Crowe F.L., Mughal M.Z., Maroof Z., et al. Vitamin D for Growth and Rickets in Stunted Children: A Randomized Trial // Pediatrics. 2021. Vol. 147, No. 1. P. e20200815. DOI: 10.1542/peds.2020-0815
 10. Di Marco N., Kaufman J., Rodda C.P. Shedding Light on Vitamin D Status and Its Complexities during Pregnancy, Infancy and Childhood: An Australian Perspective // Int J Environ Res Public Health. 2019. Vol. 16, No. 4. P. 538. DOI: 10.3390/ijerph16040538
 11. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D // EFSA J. 2016. Vol. 14, No. 10. P. e045471. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4547
 12. El Kholy M., Elsedfy H., Fernández-Cancio M., et al. Nutritional rickets: vitamin D, calcium, and the genetic make-up // Pediatr Res. 2017. Vol. 81, No. 2. P. 356–363. DOI: 10.1038/pr.2016.222
 13. Gallo S., Comeau K., Vanstone C., et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants // JAMA. 2013. Vol. 309, No. 17. P. 1785–1792. DOI: 10.1001/jama.2013.3404
 14. Gallo S., Phan A., Vanstone C.A., et al. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breastfed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3 months // J Nutr. 2013. Vol. 143, No. 2. P. 148–153. DOI: 10.3945/jn.112.167858
 15. Gallo S, Hazell T, Vanstone C., et al. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montréal, Canada: 25-hydroxyvitamin D and bone health effects from a follow-up study at 3 years of age // Osteoporos Int. 2016. Vol. 27, No. 8. P. 2459–2466. DOI: 10.1007/s00198-016-3549-z
 16. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D // Ann Nutr Metab. 2012. Vol. 60, No. 4. P. 241–246.
 17. Hauta-Alus H.H., Holmlund-Suila E.M., Kajantie E., et al. The Effects of Vitamin D Supplementation During Infancy on Growth During the First 2 Years of Life // J Clin Endocrinol Metab. 2021. Vol. 106, No. 3. P. e1140–e1155.
 18. Hazell T., Gallo S., Vanstone C., et al. Vitamin D supplementation trial in infancy: body composition effects at 3 years of age in a prospective follow-up study from Montréal // Pediatr Obes. 2017. Vol. 12, No. 1. P. 38–47. DOI: 10.1111/ijpo.12105
 19. Holmlund-Suila E., Viljakainen H., Hytinen T., et al. High-dose vitamin d intervention in infants – effects on vitamin d status, calcium homeostasis, and bone strength // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97, No. 11. P. 4139–4147. DOI: 10.1210/jc.2012-1575
 20. Huey SL., Acharya N., Silver A., et al. Effects of oral vitamin D supplementation on linear growth and other health outcomes among children under five years of age // Cochrane Database Syst Rev. 2020. Vol. 12, No. 12. P. CD012875. DOI: 10.1002/14651858.CD012875.pub2
 21. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., editors. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
 22. Julies P., Lynn R.M., Pall K., et al. Nutritional rickets under 16 years: UK surveillance results // Arch Dis Child. 2020. Vol. 105, No. 6. P. 587–592. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317934
 23. Jullien S. Vitamin D prophylaxis in infancy // BMC Pediatr. 2021. Vol. 21, (Suppl 1) P. 319. DOI: 10.1186/s12887-021-02776-z
 24. Ladhani S., Srinivasan L., Buchanan C., Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency // Arch Dis

- Child. 2004. Vol. 89, No. 8. P. 781–784. DOI: 10.1136/adc.2003.031385
25. Lips P, Cashman K.D, Lamberg-Allardt C., et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society // *Eur J Endocrinol*. 2019. Vol. 180, No. 4. P. 23–54. DOI: 10.1530/EJE-18-0736
26. Mimouni FB., Huber-Yaron A., Cohen S. Vitamin D requirements in infancy: a systematic review // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017. Vol. 20, No. 3. P. 232–236. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000368
27. Moon R.J., Harvey N.C., Davies J.H., Cooper C. Vitamin D and skeletal health in infancy and childhood // *Osteoporos Int*. 2014. Vol. 25, No. 12. P. 2673–2684. DOI: 10.1007/s00198-014-2783-5
28. Munns CF., Shaw N., Kiely M., et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets // *J Clin Endocrinol Metab*. 2016. Vol. 101, No. 2. P. 394–415.
29. Nutritional rickets: a review of disease burden, causes, diagnosis, prevention and treatment. World Health Organization. 2019. 63 p. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329859/9789241516587-eng.pdf>. Дата обращения: 09.10.2021.
30. Paradowski P.T., Domagalski K., Sypniewska G. Low Serum 25-hydroxyvitamin D Level Does Not Adversely Affect Bone Turnover in Prepubertal Children // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No. 10. P. 3324. DOI: 10.3390/nu13103324
31. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation // *Clin Biochem Rev*. 2020. Vol. 41, No. 3. P. 103–126. DOI: 10.33176/AACB-20-00006
32. Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J., et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries // *Ann N Y Acad Sci*. 2018. Vol. 1430, No. 1. P. 44–79. DOI: 10.1111/nyas.13968
33. Rueter K., Black L.J., Jones A., et al. Analytical Bias in the Measurement of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Infants // *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol. 17, No. 2. P. 412. DOI: 10.3390/ijerph17020412
34. Rueter K., Jones AP., Siafarikas A., et al. In “High-Risk” Infants with Sufficient Vitamin D Status at Birth, Infant Vitamin D Supplementation Had No Effect on Allergy Outcomes: A Randomized Controlled Trial // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 6. P. 1747. DOI: 10.3390/nu12061747
35. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and Health. 2016. 304 p. Режим доступа: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/537616/SACN_Vitamin_D_and_Health_report.pdf. Дата обращения: 09.10.2021.
36. Tan M.L., Abrams S.A., Osborn D.A. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Vol. 12. No. 12. P. CD013046. DOI: 10.1002/14651858.CD013046.pub2
37. Tanaka K., Terao J., Shidoji Y., et al. Dietary reference intakes for Japanese 2010: fat-soluble vitamins // *J Nutr Sci Vitaminol*. 2013. Vol. 59, No. 6. P. 584–595. DOI: 10.3177/jnsv.59.584
38. Taylor S.N. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents // *Ann NutrMetab*. 2020. Vol. 76, Suppl 2. P. 30–41.
39. Turck D., Bresson J., Burlingame B., et al. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) // *EFSA J*. 2016. P. 179. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.NNN40.
40. Uday S., Högler W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies // *Curr Osteoporos Rep*. 2017. Vol. 15, No. 4. P. 293–302. DOI: 10.1007/s11914-017-0383-y
41. Wagner C.L., Greer F.R. Section on breastfeeding and committee on nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122, No. 5. P. 1142–52. DOI: 10.1542/peds.2008-1862
42. Ward L.M., Gaboury I., Ladhani M., Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada // *CMAJ*. 2007. Vol. 177, No. 2. P. 161–166. DOI: 10.1503/cmaj.061377
43. Weisberg P., Scanlon K.S., Li R., Cogswell M.E. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003 // *Am J Clin Nutr*. 2004. Vol. 80, (6 Suppl). P. 1697S–1705S. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1697S44.
44. Yakoob M.Y., Salam R.A., Khan F.R., Bhutta Z.A. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol. 11, No. 11. P. CD008824. DOI: 10.1002/14651858.CD008824.pub2
45. Yousef S., Manuel D., Colman I., et al. Vitamin D Status among First-Generation Immigrants from Different Ethnic Groups and Origins: An Observational Study Using the Canadian Health Measures Survey // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No. 8. P. 2702. DOI: 10.3390/nu13082702

◆ Information about the authors

Yurii S. Sergeev – MD, PhD, Associate Professor, Department of Children's Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: uriysergeev@yandex.ru

Vadim G. Arsentev – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Children's Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rainman63@mail.ru

Nikolai P. Shabalov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Children's Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy. Saint Petersburg, Russia. E-mail: npshabalov@yandex.ru

Elena S. Antsiferova – MD, PhD, Senior teacher, Department of Children's Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elena.ants3@gmail.com

◆ Информация об авторах

Юрий Степанович Сергеев – канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: uriysergeev@yandex.ru

Вадим Геннадиевич Арсентьев – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rainman63@mail.ru

Николай Павлович Шабалов – д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: npshabalov@yandex.ru

Елена Спиридоновна Анциферова – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: elena.ants3@gmail.com



QUANTITATIVE ASSESSMENT OF REGIONAL PULMONARY PERFUSION USING THREE-DIMENSIONAL ULTRAFAST DYNAMIC CONTRAST-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING: PILOT STUDY RESULTS IN 10 PATIENTS

© Anna V. Zakharova^{1,2}, Victoria V. Pritz³, Alexander V. Pozdnyakov^{1,4}

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;

³ City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Academician A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zakharova AV, Pritz VV, Pozdnyakov AV. Quantitative assessment of regional pulmonary perfusion using three-dimensional ultrafast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: pilot study results in 10 patients. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):15-26. <https://doi.org/10.17816/PED12615-26>

Received: 19.10.2021

Revised: 17.11.2021

Accepted: 29.12.2021

Background. Currently there is a high demand in reliable noninvasive diagnostic technique assessing the physiological parameters of the lungs. We are exploring the three-dimensional ultrafast MRI sequence as a novel diagnostic modality allowing the assessment of regional quantitative perfusion parameters in pulmonary tissue.

Aim. To assess regional differences in quantitative pulmonary perfusion parameters in 10 volunteers with no evidence of interstitial lung disease by computed tomography, clinical, and laboratory data.

Materials and methods. 10 volunteers with no signs of interstitial lung disease were examined by three-dimensional ultrafast dynamic contrast-enhanced MR imaging using 3D T1-weighted images. The values of pulmonary blood flow (PBF), mean transit time (MTT), and pulmonary blood volume (PBV) for the targeted regions of interest were calculated based on the dynamic image series. For calculations, arterial input function (AIF) was used, as well as the time-intensity curves.

Results. The values of PBF, MTT, and PBV showed statistically significant differences between central and peripheral sections of lungs. Provided model can be implemented for quantitative assessment of regional pulmonary perfusion allows it to be used to determine the reliability of PBF, MTT and PBV values.

Conclusions. Three-dimensional ultrafast MRI sequence is a novel diagnostic modality allowing the assessment of regional quantitative pulmonary perfusion parameters in pulmonary tissue, regardless of physiological features of blood supply mechanisms in different lung regions.

Keywords: lung; magnetic resonance; MR; perfusion; gadolinium; dynamic contrast enhancement.

ВОЗМОЖНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕГИОНАРНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ПЕРФУЗИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕХМЕРНОЙ СВЕРХБЫСТРОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ КОНТРАСТНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ У 10 ИСПЫТУЕМЫХ

© А.В. Захарова^{1,2}, В.В. Приц³, А.В. Поздняков^{1,4}

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

² Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия;

³ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Захарова А.В., Приц В.В., Поздняков А.В. Возможности количественной оценки регионарной легочной перфузии с использованием трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии: предварительный опыт у 10 испытуемых // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 15–26. <https://doi.org/10.17816/PED12615-26>

Поступила: 19.10.2021

Одобрена: 17.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Актуальность. В настоящее время ведется изучение новых и адаптация уже существующих методов лучевой диагностики для оценки физиологических параметров легких. Необходимы дальнейшие исследования методики трехмерной сверхбыстрой магнитно-резонансной томографии легких в качестве нового диагностического метода, позволяющего оценивать региональные количественные параметры перфузии в легочной ткани.

Цель исследования — оценить региональные различия в количественных параметрах легочной перфузии у 10 добровольцев, не имеющих признаков интерстициального поражения легких по данным компьютерной томографии, а также клинично-лабораторным данным.

Материалы и методы. Проведено обследование 10 добровольцев без признаков интерстициального поражения легких с применением трехмерной сверхбыстрой динамической контрастной магнитно-резонансной томографии на базе градиентных 3D-T1-взвешенных изображений. На основе динамических серий изображений получены значения PBF (скорость кровотока), PBV (объем кровотока) и MTT (среднее время пассажа) для выбранных областей интереса. Для вычислений использовали входную артериальную функцию AIF, а также кривые зависимости интенсивности от времени.

Результаты. Значения PBF, MTT и PBV показали достоверные различия между центральными и периферическими отделами легочных долей. Математическая модель, использованная при количественной оценке регионарной легочной перфузии, позволяет использовать ее для определения достоверности значений PBF, MTT и PBV.

Заключение. Трехмерная сверхбыстрая магнитно-резонансная последовательность позволяет количественно оценивать перфузионные параметры для легочной ткани вне зависимости от физиологических особенностей механизмов кровоснабжения различных зон легких.

Ключевые слова: легкое; магнитный резонанс; МР; перфузия; гадолиний; динамическое контрастное усиление.

BACKGROUND

In pulmonary diseases, the preservation of blood flow with a decrease in the level of ventilation, the so-called perfusion–ventilation mismatch, becomes a common phenomenon [11]. Therefore, it is important to quantify perfusion and ventilation characteristics, both collectively and individually. The total values of these parameters are estimated by single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) using radionuclide-labeled erythrocytes or serum albumin macroaggregates, Xe 133 and 15O-water [31, 36–38, 43]. However, perfusion can be assessed using contrast-enhanced dual-energy X-ray CT [45]. The implementation of both methods is associated with the use of ionizing radiation; in addition, these methods have a relatively low temporal resolution associated with the presence of the dead time of the detector, relatively low spatial resolution, and different energy resolution of ionizing radiation detectors.

Currently, several studies are describing the possibilities of two-dimensional dynamic contrast magnetic resonance imaging (MRI) to assess pulmonary blood flow (PBF) [17, 18, 25]. Compared with radioisotope studies, two-dimensional (2D) dynamic contrast-enhanced MR provides higher temporal and spatial resolution without the use of ionizing radiation. The 2D dynamic MR method represents a set of series of 2D-T1-weighted images. In this case, images are obtained continuously in a certain time interval after contrast agent injection. This method enables the assessment of the nature of accumulation at different time points. However, given the

requirements for temporal resolution, images have a low signal-to-noise ratio and low spatial resolution. In addition to these shortcomings, 2D dynamic contrast-enhanced MRI for lung examination does not allow simultaneous assessment of regional pulmonary perfusion due to field heterogeneity, which contributed to the further technical development and improvement of this technique [28].

Currently, new diagnostic capabilities of MRI are emerging, meet various physiological tasks, and consequently allow evaluation of many physiological parameters. The use of a dynamic series of three-dimensional (3D) T1-weighted sequences based on gradient echo with ultrashort repetition time (TR) and time to echo (TE) values enables data acquisition with the necessary temporal and spatial resolution for making perfusion maps [32, 33].

In the experimental works of several researchers [22, 29, 44], the concept of the first passage of a contrast agent was used as a physiological model for calculations, which has proven itself well for assessing the state of the central nervous system in ischemic or volumetric lesions of the brain. These works are characterized by the fact that the use of the gamma distribution was not acceptable when approximating the curve of signal intensity versus time. Some studies have shown that MR perfusion of the lungs with the calculation of quantitative parameters of blood flow is quite effective, which was confirmed in the porcine pulmonary embolism model [18, 19, 26].

In the present study, we extended this field-proven 2D technique to 3D ultrafast dynamic contrast-enhanced MRI in healthy volunteers.

This study aimed to quantify regional differences in pulmonary perfusion parameters in healthy volunteers using 3D ultrafast dynamic contrast-enhanced MRI with the calculation of PBF, mean transit time (MTT), and pulmonary blood volume (PBV) values.

**MATERIALS AND METHODS
OF RESEARCH**

3D dynamic contrast-enhanced MRI [24] was performed on 10 healthy volunteers without a history of viral (COVID-19) pneumonia, and without chronic lung disease at the time of the study. The age of the patients at disease onset ranged from 24 to 58 (mean age, 38.5 ± 13.3) years. In all cases, the study started with a routine MRI of the lungs and then proceeded to the study using a gadolinium-containing contrast agent (Gadoteridol) [41].

Perfusion MRI was performed in the dynamic susceptibility contrast (DSC) mode, named 4D_LUNG_PERFUSION, representing a set of series of T1-weighted 3D sequences built on the basis of gradient-echo sequences oriented in the oblique-coronal plane (scans were oriented parallel to the sternum, taking into account the variants of the thoracic spine structure); the sequence parameters are presented in Table 1. The study area included all

parts of the lungs, namely, upper and lower on both sides, middle lobe of the right lung, and lingular lobes of the left lung.

By using the Medrad automatic injector, gadolinium-containing contrast agent gadoteriol at a concentration of 273.3 mg/mL and dose of 1.0 mL was injected to patients intravenously through an intravenous catheter 18 located in the antecubital fossa, with a constant injection rate of 3.5 mL/s and followed by the injection of 40 mL of isotonic sodium chloride solution at the same rate. During the first passage of the contrast agent bolus through the vascular system, images were repeatedly recorded at 40 different levels, with seven dynamic images obtained at each level. Images of the first passage were obtained before injection of a contrast agent to determine the baseline intensity of the MR signal. From the moment of contrast medium injection, the perfusion study took 18 s.

The following assumptions were used to estimate perfusion:

- 1) The selected region of interest (ROI) has one source and one drain for the contrast agent.
- 2) A large feeding vessel can be isolated, which enables the acquisition of the intensity–time dependence graph to obtain the corresponding input data.

Table 1 / Таблица 1

Technical parameters of the dynamic contrast susceptibility (DSC) MRI sequences on the Ingenia Philips 1.5 Tesla MR scanner

Характеристика параметров методики перфузионной магнитно-резонансной томографии в режиме динамической восприимчивости контраста на томографе Ingenia Philips 1,5 Тесла

Parameters / Параметры	4D_LUNG_PERFUSION
Orientation of slices / Ориентация срезов	Coronal / Корональная
Pulse sequence / Импульсная последовательность	TFE
TR/TE, ms / TR/TE, мс	3.5/1.57
Matrix / Матрица	132 × 117 × 40
Voxel size, mm (sag × tra × vert) / Размер вокселя, мм (сагитт × попер × верт)	3.03 × 2.99 × 8.00
Slice thickness, mm / Толщина среза, мм	4
NSA	1
Full scan time, sec / Полное время сканирования, с	18
Total number of series in the set / Общее количество серий в наборе	22
Time of the control scan with full filling of the k-space, sec / Время контрольного скана с полным заполнением к-пространства, с	2.5
Temporary resolution, sec / Временное разрешение, с	0.6

Note. In the physiological model for evaluating perfusion it is assumed that there is no “dead space” in the regions of interest [9], as well as arterial-venous shunts [7]. The contribution of intensity due to trophic blood flow (via bronchial arteries) [39] in this work is considered negligible and is not taken into account.

Примечание. При построении физиологической модели для оценки перфузии считается, что в исследуемой области отсутствует «мертвое пространство» [9], а также артериально-венозные шунты [7]. Вклад интенсивности за счет трофического кровотока [39] в данной работе считается пренебрежимо малым и не учитывается.

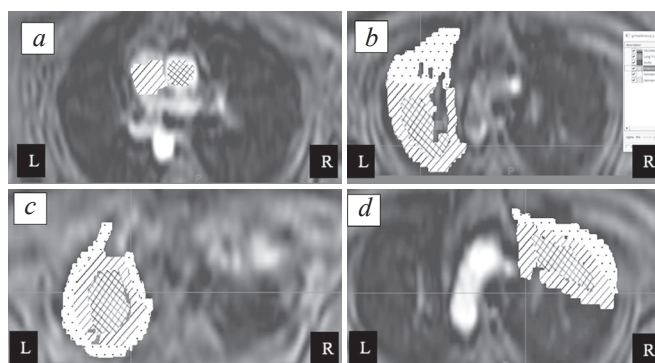


Fig. 1. Axial reconstructions of image with dynamic contrast enhancement. *a* – Selection of ROI in the area of the pulmonary trunk and ascending aorta for a qualitative assessment of the suitability of the data; *b, c* – Selection of areas of interest in the left lung: peripheral and central sections of the apical-posterior segment of the left lung at different levels are demonstrated; *d* – the same for the right lung with separate examination in the upper lobe of the apical and posterior segments. These are mirror images of classic-oriented CT/MRI projections

Рис. 1. Аксиальные реконструкции серий изображений с динамическим контрастным усилением. *a* – Выбор ROI в области легочного ствола и восходящего отдела аорты для качественной оценки пригодности данных; *b, c* – выбор зон интереса в левом легком: продемонстрированы периферические и центральные отделы верхушечно-заднего сегмента левого легкого на разных уровнях; *d* – то же для правого легкого с отдельным рассмотрением в верхней доле верхушечного и заднего сегментов. Следует обратить внимание, что данные изображения являются зеркально отраженными относительно классической ориентации компьютерных и магнитно-резонансных изображений

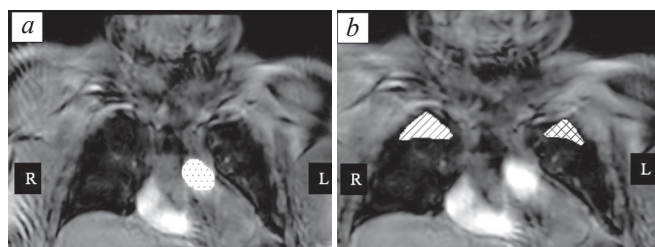


Fig. 2. Coronal reconstructions of image with dynamic contrast enhancement. *a* – The choice of ROI for AIF. When selecting this area of interest, MPR reconstructions should be used to exclude pulmonary arteries from the area of interest; *b* – selection of areas of interest in the coronal plane for comparison with the published data

Рис. 2. Корональные реконструкции серий изображений с динамическим контрастным усилением. *a* – Выбор ROI для определения функции AIF. При выборе данной области интереса следует использовать MPR-реконструкции для исключения из зоны интереса легочных артерий; *b* – выбор областей интереса в корональной плоскости для сравнения с приведенными в литературе данными

3) The resulting dependence graph should have sections of increase and decrease, and the intensity values at the zero and end points should be approximately equal, which would indicate the absence of the contrast agent accumulation.

To analyze the data obtained during the survey, two approaches were used, namely, qualitative approach that was based on numerical data on the dependence of intensity on time in the selected area of interest and semiquantitative approach with post-processing in the Firevoxel program, with subsequent data processing based on the MATLAB package [8] and its built-in functions.

The analysis was performed for the corresponding ROIs which were selected in two planes (Figs. 1, 2). The ROI was chosen while considering the blood supply to the apexes of the lungs, whereas segments of the apexes of the lungs were considered with a separate study of the central and peripheral zones.

First, the level of the pulmonary trunk and ascending aorta was examined to assess the reference function (Fig. 1, *a, b*). The criterion for selecting images was the absence of a peak in the curves of the dependence of the signal intensity on time, for example, in cases of earlier contrast enhancement or manifestation of individual physiological characteristics. Similarly, data obtained from four participants were excluded, and data of 10 volunteers were recognized as suitable for further analysis (14 volunteers examined in total).

Further, the zones of interest were selected in the apical segments from the level of the aortic arch and above with an interval of 1.5–2 cm, depending on the anthropometric parameters of the patient. In total, four levels were assessed, namely, the first at the level of the aortic arch, the last at the apex of the lung, without isolating the peripheral section.

Such a choice of the zone of interest is logically justified by the fact that the peripheral parts have less blood supply and should have a longer average passage time.

During subsequent postprocessing, relative and normalized values were obtained, as well as graphs of the dependence of the relative intensity.

In addition to the selection of the zone of interest described above, ROIs oriented in the coronal plane were considered. Such a choice of the area of interest reflects to a lesser extent the physiological characteristics of the blood supply to the lungs; therefore, this projection was used only to calculate the arterial input function (AIF).

The sufficiently large area of the ROI was due to the subsequent mathematical calculations required for function smoothness [20], and such an ROI en-

ables the smoothing of the curves of the intensity–time dependence by averaging the intensity over a large number of voxels.

Regional differences in mean PBF, PBV, and MTT values were assessed using classical statistical analysis methods with the use of Student's coefficient for the corresponding confidence level.

RESULTS

MR perfusion data of 10 volunteers are presented in Tables 2–4. The passage time at the pulmonary trunk was lower than that of the lung parenchyma, since the pulmonary trunk is characterized by an almost constant volume, that is, blood flow is due only to hydrostatic pressure which value decreases

in the course of blood flow [3]. The passage times in the central and peripheral parts were approximately equal, the experimental data ranges overlapped, and the values obtained were somewhat higher than for the pulmonary trunk. The data obtained indicate that the capacitive characteristics of the vessels of the central and peripheral lobes of the lungs are approximately the same.

The PBF and PBV values (Tables 3 and 4) are lower in the peripheral regions, which, considering the data in Table 2, indicates that a decrease in PBF is due to a decrease in PBV and is graphically presented as a smaller range of intensity changes in the peripheral regions. This may be due to the involvement of large arterioles in the blood supply to the

Table 2 / Таблица 2

The obtained values of the average passage time of the contrast agent (MTT) in the selected areas of interest

Полученные значения среднего времени пассажа контрастного препарата (MTT) в выбранных зонах интереса

Area of interest / Зона интереса	Average value, sec / Среднее значение, с	Error rate, sec / Погрешность, с	Confidence probability / Доверительная вероятность
MTT total / MTT общее	7.15	1.20	0.68
MTT pulmonary trunk / MTT ствол легочной артерии	5.28	0.40	0.68
MTT of central regions of pulmonary lobes / MTT центральных отделов долей легкого	7.21	1.23	0.68
MTT of peripheral regions of pulmonary lobes / MTT периферических отделов долей легкого	7.15	1.28	0.68

Table 3 / Таблица 3

The obtained values of pulmonary tissue perfusion (PBF) in the selected areas of interest

Полученные значения перфузии легочной ткани (PBF) в выбранных зонах интереса

Area of interest / Зона интереса	Average value / Среднее значение	Error rate / Погрешность	Confidence probability / Доверительная вероятность	Minimum value / Минимальное значение	Maximum value / Максимальное значение
PBF in peripheral regions / PBF в периферических отделах	55.4	10.20	0.046	42.4	70.2
PBF in central regions / PBF в центральных отделах	102.61	11.81	0.046	74.3	166
PBF with ROI in coronal plane / PBF с ROI в корональной проекции	78.21	12.2	0.046	50	90

Table 4 / Таблица 4

The obtained values of blood flow volume per 100 ml of lung tissue (PBV) in the central and peripheral regions of lungs
Полученные значения объема кровотока на 100 мл легочной ткани (PBV) в центральных и периферических отделах легких

Lung regions / Отделы легких	PBV, ml/100 ml of lung tissue / PBV, мл/100 мл легочной ткани	Relative error / Относительная погрешность	Absolute error / Абсолютная погрешность
Central regions / Центральные отделы	12.33	0.21	2.54
Peripheral regions / Периферические отделы	6.60	0.31	2.04

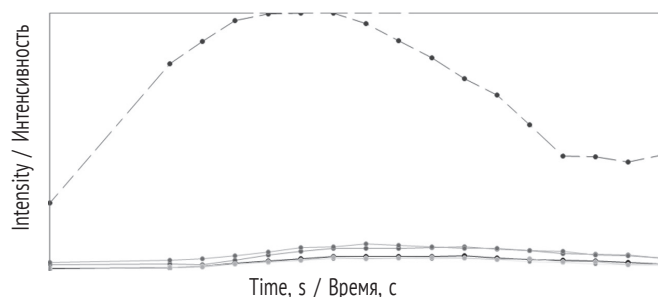


Fig. 3. Time-intensity curves in the area of interest. The signal received for ROI in the area of the pulmonary trunk is depicted as the dashed line. Other lines are the areas of interest selected in the pulmonary parenchyma. The image obtained with integrated FireVoxel tools

Рис. 3. Кривые зависимости интенсивности сигнала от времени в зоне интереса. Пунктирной линией отображается сигнал, полученный для ROI в области легочного ствола. Остальные линии — области интереса, выбранные в легочной паренхиме. Изображение получено встроенными средствами FireVoxel

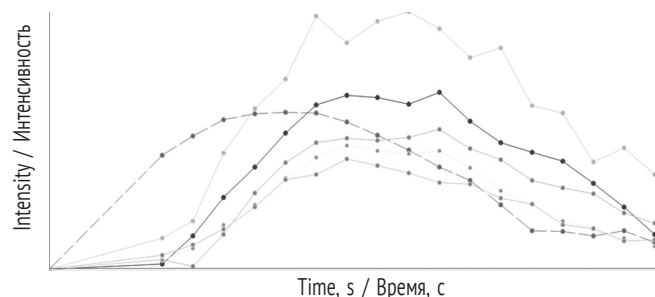


Fig. 4. Graphs of the dependence of the relative content of the contrast agent in the area of interest. The dashed line corresponds to the pulmonary trunk. Other lines reflect signal intensity in different ROI in pulmonary parenchyma

Рис. 4. Графики зависимости относительного содержания контрастного препарата в зоне интереса. Пунктирной линией обозначена зона интереса в области легочного ствола, остальные линии — зоны интереса, выбранные в легочной паренхиме

peripheral lobes, in the central parts of the lungs, but which, nevertheless, cannot be excluded from the examination zone because of their small caliber.

Thus, the results obtained demonstrate the feasibility of using 3D ultrafast dynamic contrast MRI to assess the difference in blood flow parameters in healthy lung tissues. Figures 3 and 4 present contrast curves (signal intensity versus time) and graphs of the relative level of the contrast agent in the area of interest. Figure 4 demonstrates that the use of semiquantitative methods with the calculation of relative contrast is somewhat incorrect, as the relative change in signal intensity for areas of the lung parenchyma may exceed that for the pulmonary trunk because of the heterogeneity of the lung tissue due to the presence of air cavities. In this case, the following approximation should be used:

$$C(t) \propto S(t) - S(0),$$

where C is the contrast agent concentration, S is the signal intensity, and t is the transit time of the contrast agent. Since the hematocrit level may differ for the pulmonary trunk, arteries, and arterioles of the lungs, this should be taken into account when calculating the relative concentration [13, 19].

DISCUSSION

Physiological foundations for constructing a mathematical model of lung perfusion

The pulmonary circulation contains the entire volume of cardiac output both at rest and under tension. At rest, the blood flow of the lungs is heterogeneous and directed to the lower zones; under tension, expansion occurs and previously unused

vessels are involved in the circulation [2]. Currently, each vessel is characterized by resistance and capacity. Pulmonary vascular resistance is defined as the ratio of the pressure difference in the pulmonary artery and the left atrium and the PBF velocity. However, PBF cannot be considered laminar, and pulmonary vessels are more likely to be capacitive than resistive [3]. Thus, the vascular resistance value will not be constant, which enables us to consider perfusion in terms of the theory of signal processing, considering the tissue characteristics as a transfer function.

Four zones of the lungs are usually distinguished, namely, West's functional zones that consider the presence of pressure as the cause of blood flow [42]. Accordingly, alveolar, pulmonary arterial, and pulmonary venous pressures are distinguished [4, 15, 16].

The size of West's zones has a close relationship with the body position and depth of inhalation. Figure 5 shows a schematic representation of West's zones, while zone 4 (areas of the lungs with reduced blood flow, where resistance to blood flow is created by extra-alveolar vessels) is not marked, as it disappears with deep inhalation [4]. In addition, in the prone position, most areas of the lungs correspond to zone 3; zone 1 is absent, and zone 2 is located in the anterior lung [5]; therefore, for the analysis of blood flow in healthy volunteers in this study (the study was conducted with the participants inhaling and lying on the back) the apex of the lungs was selected, where the pressure in the pulmonary artery is greater than the pulmonary venous pressure and, in turn, higher than the alveolar one. Thus, in this zone, the blood flow is determined by the difference between

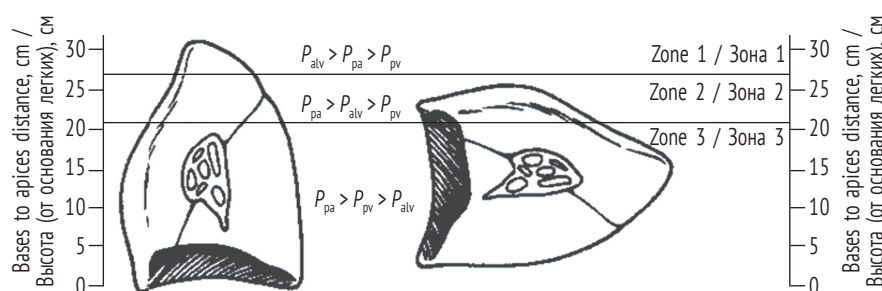


Fig. 5. Schematic representation of functional zones in the supine and standing positions [14]. P_{alv} – alveolar pressure; P_{pa} – pulmonary arterial pressure; P_{pv} – pulmonary venus pressure

Рис. 5. Схематическое изображение функциональных зон в положении лежа и стоя [14]. P_{alv} – альвеолярное давление; P_{pa} – давление легочное артериальное; P_{pv} – давление легочное венозное

the pressure in the pulmonary arteries and pulmonary veins, which justifies the usual calculations of pulmonary vascular resistance, previously discussed in detail by Axel [12]. An increase or decrease in blood flow in this area leads to the expansion of the already open capillaries [4]. Therefore, the zone of interest should be chosen while taking into account these aspects, and the most significant choice will be the choice of the zone of interest below the lung apex by 1–2 cm vertically.

The lung is an organ with a dual circulatory system. It has two arterial inputs: the first input, which functions in gas exchange, is through the system of pulmonary arteries and pulmonary veins, whereas the trophism of the organ is attributed to the bronchial arteries and veins. The bronchial arteries receive oxygenated blood from the systemic circulation, and the caliber of these vessels is rather small; therefore, the contribution of trophic blood flow is negligible because of small blood volumes and time delay [39].

By definition, perfusion is a physical nonmeasurable quantity that represents the volume of blood passing through 100 mL of the parenchyma of a particular tissue per minute. When analyzing CT and MRI data [12], the following parameters are usually used:

- PBV as PBF volume is the volume of blood passing through the selected area of interest during the monitoring period.
- MTT is the average time required for a contrast molecule or blood particles to reach the ROI.
- PBF as a value proportional to perfusion is the volume of blood that passes through the selected ROI per unit of time, normalized to its volume. This value is relative, as to calculate the exact values, hematological parameters of the blood should be measured, which can vary over a rather wide range and cannot be determined immediately before the examination.

The existing concept of the indicator dilution theory [28] uses the volume and velocity of blood flow per 100 mL of organ tissue to assess tissue perfusion, with minute as the unit of time; however, the average passage time is expressed in seconds.

$$C_{ROI}(t) = C_{AIF}(t) \otimes h(t) = \int_0^t C_{AIF}(\tau) \cdot h(t - \tau) d\tau,$$

where C is the concentration of the contrast agent, t is the monitoring period from the beginning of the contrast agent injection, h is the function corresponding to the distribution density of the time that particles pass to the study area over time, τ is the variable over which the integration is performed (the monitoring time from the beginning of the contrast agent injection), and d is the differential.

Several studies have proposed practical approaches for solving this equation and obtaining physiological parameters of interest from it [27, 33, 34] and are currently quite widespread when working with the central nervous system.

In addition, semiquantitative approaches can be used, as they consider function $h(t)$ as the probability for a particle to pass the ROI in time t and, accordingly, calculate the average passage time as the first moment of this function. Studies [28, 34, 35] have indicated that for further calculations, it is convenient to construct a transfer function as follows:

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau$$

where R is the residual function, t is the monitoring period from the start of the injection of the contrast agent, h is the function corresponding to the distribution density of the particle transit time to the study area in time, τ is the variable over which the integration is performed (the monitoring time from the start of contrast agent injection), d is the differential, which can be performed both with and without the use of models [21, 30].

In calculations without using models, the matrix equation should be calculated [10]:

$$A \cdot b = c,$$

where matrix A and vector c are created from the input data, and vector b contains the transfer function and the value for blood flow velocity. To solve this equation, an algebraic approach with a singular value decomposition of the matrix A is used.

To obtain a graph of the dependence of the contrast agent concentration, we took into account the fact that, at its low concentrations, the concentration is directly proportional to the signal intensity [40]. To present the experimental data as desired, the following equation can be used:

$$C(t) \propto \frac{S(t)}{S(0)} - 1,$$

where C is the contrast agent concentration, S is the signal intensity, and t is the transit time of the contrast agent.

In the present study, we analyzed the dependence of signal intensity on time in the pulmonary artery and evaluated the dependence of signal intensity in the apexes of the lungs with the inclusion of gravity-dependent zones of the lungs. With this approach, the curve of dependence of the signal intensity in the selected area of interest on time is not approximated by any special function [1], for example, the AIF for the pulmonary trunk or the gamma function by analogy with the central nervous system.

When using a semiquantitative approach, the relative values of volume and blood flow are calculated using numerical integration methods; thus it is possible to determine the relative value of the blood volume, which is calculated as the area of the subgraph of the studied curve of the dependence of intensity on time obtained by the trapezoid method [6]. In this model, relative (i.e., in conditional) values of blood flow volume and velocity are obtained as results; however, the average transit time of the contrast agent is absolute.

In addition to the semiquantitative model, we used the method of calculating the blood flow velocity using the inverse convolution function and singular value decomposition of the matrix constructed from the intensity–time dependence plot for the pulmonary trunk, as demonstrated in [30], except for the fact that the concentration–intensity dependence was used to plot the curves for T1 images with a low concentration of contrast agent and was adjusted for hematocrit levels in large (pulmonary trunk) and small vessels (pulmonary artery branches, arterioles, etc.).

The forequoted findings of Hatabu et al. [18] were confirmed in the present study by numerical calculations. Table 3 presents PBF values that are consistent with previously obtained data from the world literature for coronal ROI selection [20]. The values obtained are within the experimental range.

The discrepancies in the data is possibly due to the possible introduction of a threshold value for the singular diagonal matrix in the calculations, which is used in the calculations [30]. In addition, some discrepancies in the reproducibility of results were demonstrated for this method [26]. In addition, by analogy with the central nervous system, with correction for the so-called contrast agent leakage [23], the model can be used for patients with interstitial lung diseases, which will be performed in further studies.

CONCLUSION

Thus, the model used has demonstrated its efficiency, and it can potentially be applied to patients with interstitial changes in the lungs.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE criteria. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article and have read and approved the final version before its publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no external funding.

REFERENCES

1. Bagrov VG, Belov VV, Zadorozhnyy VN, et al. Metody matematicheskoy fiziki. III. Spetsial'nye funktsii Tomsk: Izd-vo NTL; 2002. 352 p. (In Russ.)
2. Gaydes MA. Regul'yatsiya ventilyatsii i perfuzii v legkikh. *Medicina-Online.Ru*. 2006. (In Russ.) Режим доступа: <http://www.medicina-online.ru/articles/40247>.
3. German IP. The physics of humans body. Dolgoprudnyy: Intellekt; 2014. 991 p. (In Russ.)
4. Grippi MA. Patofiziologiya legkikh. 2nd ed. Moscow: Izdatel'stvo BINOM; 2016. 304 p. (In Russ.)
5. Dzgoev LB. Chetyrekhfaznaya model' dykhaniya (novoe v fiziologii dykhaniya cheloveka). *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2002;2(3):5–30. (In Russ.)
6. Zenkov A.V. Chislennyye metody. Moscow: Izdatel'stvo Yurayt, 2019. 122 p. (In Russ.)
7. Kolos AI, Saygel'dina LL, Zhaynorov NE, et al. Pulmonary arteriovenous shunt: the difficulty of diagnosis

- and treatment tactics. *Klinicheskaya Meditsina Kazakhstana*. 2015;(4(38)):74–78. (In Russ.)
8. Kondrashov VE, Korolev SB. MATLAB kak sistema programmirovaniya nauchno-tehnicheskikh raschetov Moscow: Mir, In-t strategicheskoy stabil'nosti Minatoma RF; 2002. 350 p. (In Russ.)
 9. Kontorovich MB, Zislin BD, Chistyakov AV, et al. The respiratory dead space and realization of physiological effects of high frequency stream pulmonary ventilation. *Kazan Medical journal*. 2009;90(3): 313–318. (In Russ.)
 10. Mamonov SS. Solving of matrix equations. *Bulletin of Ryazan State University Named For S.A. Yessenin*. 2009;1:115–136. (In Russ.)
 11. Naumenko ZhK, Chernyak AV, Neklyudova GV, et al. Ventilation-perfusion ratio. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2018;(4):86–90. (In Russ.)
 12. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology*. 1980;137(3):679–686. DOI: 10.1148/radiology.137.3.7003648
 13. Engblom H, Kanski M, Kopic S, et al. Importance of standardizing timing of hematocrit measurement when using cardiovascular magnetic resonance to calculate myocardial extracellular volume (ECV) based on pre- and post-contrast T1 mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):46. DOI: 10.1186/s12968-018-0464-9
 14. Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1988.
 15. Hakim TS, Dean GW, Lisbona R. Effect of body posture on spatial distribution of pulmonary blood flow. *J Appl Physiol (1985)*. 1988;64(3):1160–1170. DOI: 10.1152/jappl.1988.64.3.1160
 16. Hakim TS, Lisbona R, Dean GW. Gravity-independent inequality in pulmonary blood flow in humans. *J Appl Physiol (1985)*. 1987;63(6):1114–1121. DOI: 10.1152/jappl.1987.63.6.1114
 17. Hatabu H, Gaa J, Kim D, et al. Pulmonary perfusion: qualitative assessment with dynamic contrast-enhanced MRI using ultra-short TE and inversion recovery turbo FLASH. *Magn Reson Med*. 1996;36(4):503–508. DOI: 10.1002/mrm.1910360402
 18. Hatabu H, Tadamura E, Levin DL, et al. Quantitative assessment of pulmonary perfusion with dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 1999;42(6):1033–1038. DOI: 10.1002/(sici)1522-2594(199912)42:6<1033::aid-mrm7>3.0.co;2-7
 19. Hermann I, Uhrig T, Chacon-Caldera J, Akçakaya M. Towards measuring the effect of flow in blood T1 assessed in a flow phantom and *in vivo*. *Phys Med Biol*. 2020;65:095001.
 20. Janson N. Non-linear dynamics of biological systems. *Contemporary Physics*. 2012;53(2):137–168. DOI: 10.1080/00107514.2011.644441
 21. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys*. 1998;25(1):73–84. DOI: 10.1118/1.598163
 22. Kikuchi K, Murase K, Miki H, et al. Quantitative evaluation of mean transit times obtained with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging and with (133)Xe SPECT in occlusive cerebrovascular disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(1):229–235. DOI: 10.2214/ajr.179.1.1790229
 23. Korfiatis P, Hu L, Kelm Z, et al. A DSC Digital Brain Phantom for Assessment of Leakage Correction Methods. Proceedings of the Radiological Society of North America and Scientific Assembly and Annual Meeting. 2013.
 24. Larsson HBW, Hansen AE, Berg HK, et al. Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(4):754–762. DOI: 10.1002/jmri.21328
 25. Levin DL, Chen Q, Zhang M, et al. Evaluation of regional pulmonary perfusion using ultrafast magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2001;46(1):166–171. DOI: 10.1002/mrm.1172
 26. Ley-Zaporozhan J, Molinari F, Risse F, et al. Repeatability and reproducibility of quantitative whole-lung perfusion magnetic resonance imaging. *J Thorac Imaging*. 2011;26(3):230–239. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3181e48c36
 27. Malkov V, Rogers D, Jaffray D. TH-AB-BRA-05: Lung Cannot Be Treated as Homogeneous in Radiation Transport Simulations in Magnetic Fields. *Medical Physics*. 2016; 43(6):3854–3854.
 28. Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*. 1954;6(12):731–744. DOI: 10.1152/jappl.1954.6.12.731
 29. Murase K, Kikuchi K, Miki H, et al. Determination of arterial input function using fuzzy clustering for quantification of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(5):797–806. DOI: 10.1002/jmri.1111
 30. Murase K, Shinohara M, Yamazaki Y. Accuracy of deconvolution analysis based on singular value decomposition for quantification of cerebral blood flow using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol*. 2001;46(12): 3147–3159. DOI: 10.1088/0031-9155/46/12/306
 31. Nyrén S, Mure M, Jacobsson H, et al. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. *J Appl Physiol (1985)*. 1999;86:1135–1141. DOI: 10.1152/jappl.1999.86.4.1135

32. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Contrast-enhanced MR perfusion imaging and MR angiography: utility for management of pulmonary arteriovenous malformations for embolotherapy. *Eur J Radiol.* 2002;41:136–146. DOI: 10.1016/s0720-048x(01)00419-3
33. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Solitary pulmonary nodules: potential role of dynamic MR imaging in management initial experience. *Radiology.* 2002;224(2): 503–511. DOI: 10.1148/radiol.2242010992
34. Ostergaard L, Sorensen AG, Kwong KK, et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn Reson Med.* 1996;36(5):726–736. DOI: 10.1002/mrm.1910360511
35. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med.* 1996;36:715–725.
36. Pistolesi M, Miniati M, Di Ricco G, et al. Perfusion lung imaging in the adult respiratory distress syndrome. *J Thorac Imaging.* 1986;1(3):11–24. DOI: 10.1097/00005382-198607000-00004
37. Schuster DP. ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(1):245–260. DOI: 10.1164/ajrcm.149.1.8111590
38. Schuster DP, Kaplan JD, Gauvain K, et al. Measurement of regional pulmonary blood flow with PET. *J Nucl Med.* 1995;36(3):371–377.
39. Wagner EM. Bronchial Circulation. *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* 2006:255–259. DOI: 10.1016/B0-12-370879-6/00503-2
40. Wake N, Chandarana H, Rusinek H, et al. Accuracy and precision of quantitative DCE-MRI parameters: How should one estimate contrast concentration? *Magn Reson Imaging.* 2018;52:16–23. DOI: 10.1016/j.mri.2018.05.007
41. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, et al. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;142(3):619–624. DOI: 10.2214/ajr.142.3.619
42. West JB. Regional differences in the lung. *Chest.* 1978;74(4):426–437. DOI: 10.1378/chest.74.4.426
43. Wilson JE, Bynum LJ, Ramanathan M. Dynamic measurement of regional ventilation and perfusion of the lung with Xe-133. *J Nucl Med.* 1977;18(7):660–668.
44. Zhang LJ, Zhou CS, Schoepf UJ, et al. Dual-energy CT lung ventilation/perfusion imaging for diagnosing pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2013;23:2666–2675. DOI: 10.1007/s00330-013-2907-x
45. Zierler K. Indicator dilution methods for measuring blood flow, volume, and other properties of biological systems: a brief history and memoir. *Ann Biomed Eng.* 2000;28(8):836–848. DOI: 10.1114/1.1308496

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багров В.Г., Белов В.В., Задорожный В.Н., и др. Методы математической физики. III. Специальные функции. Томск: Изд-во НТЛ, 2002. 352 с.
2. Гайдес М.А. Регуляция вентиляции и перфузии в легких // *Medicina-Online.Ru.* 2006. Режим доступа: <http://www.medicina-online.ru/articles/40247/>
3. Герман И.П. Физика организма человека: пер. с англ. Долгопрудный: Интеллект, 2014. 991 с.
4. Гриппи МА. Патофизиология легких. 2-е изд. Москва: Изд-во БИНОМ, 2016. 304 с.
5. Дзгоев Л.Б. Четырехфазная модель дыхания (новое в физиологии дыхания человека) // *Владикавказский медико-биологический вестник.* 2002. Т. 2, № 3. С. 5–30.
6. Зенков А.В. Численные методы. Москва: Юрайт, 2019. 122 с.
7. Колос А.И., Сайгельдина Л.Л., Жайноров Н.Е., и др. Артериовенозные шунты легких: трудности диагностики и лечебной тактики // *Клиническая Медицина Казахстана.* 2015. № 4 (38). С. 74–78.
8. Кондрашов В.Е., Королев С.Б. MATLAB как система программирования научно-технических расчетов. Москва: Мир, Ин-т стратегической стабильности Минатома РФ, 2002. 350 с.
9. Конторович М.Б., Зислин Б.Д., Чистяков А.В., и др. Дыхательное мертвое пространство и реализация физиологических эффектов высокочастотной струйной вентиляции легких // *Казанский медицинский журнал.* 2009. Т. 90, № 3. С. 313–318.
10. Мамонов СС. Решение матричных уравнений // *Вестник Рязанского государственного университета им. С.А. Есенина.* 2009. Т. 1. С. 115–136.
11. Наumenко Ж.К., Черняк А.В., Неклюдова Г.В., и др. Вентиляционно-перфузионное отношение // *Практическая пульмонология.* 2018. № 4. С. 86–90.
12. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis // *Radiology.* 1980. Vol. 137, No. 3. P. 679–686. DOI: 10.1148/radiology.137.3.7003648
13. Engblom H., Kanski M., Kopic S., et al. Importance of standardizing timing of hematocrit measurement when using cardiovascular magnetic resonance to calculate myocardial extracellular volume (ECV) based on pre- and post-contrast T1 mapping // *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018. Vol. 20, No. 1. P. 46. DOI: 10.1186/s12968-018-0464-9
14. Fishman A.P. Pulmonary diseases and disorders. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1988.
15. Hakim T.S., Dean G.W., Lisbona R. Effect of body posture on spatial distribution of pulmonary blood flow // *J Appl Physiol* (1985). 1988. Vol. 64, No. 3. P. 1160–1170. DOI: 10.1152/jappl.1988.64.3.1160

16. Hakim T.S., Lisbona R., Dean G.W. Gravity-independent inequality in pulmonary blood flow in humans // J Appl Physiol (1985). 1987. Vol. 63, No. 3. P. 1114–1121. DOI: 10.1152/jappl.1987.63.3.1114
17. Hatabu H., Gaa J., Kim D., et al. Pulmonary perfusion: qualitative assessment with dynamic contrast-enhanced MRI using ultra-short TE and inversion recovery turbo FLASH // Magn Reson Med. 1996. Vol. 36, No. 4. P. 503–508. DOI: 10.1002/mrm.1910360402
18. Hatabu H., Tadamura E., Levin D.L., et al. Quantitative assessment of pulmonary perfusion with dynamic contrast-enhanced MRI // Magn Reson Med. 1999. Vol. 42, No. 6. P. 1033–1038. DOI: 10.1002/(sici)1522-2594(199912)42:6<1033::aid-mrm7>3.0.co;2-7
19. Hermann I., Uhrig T., Chacon-Caldera J., Akçakaya M. Towards measuring the effect of flow in blood T1 assessed in a flow phantom and *in vivo* // Physics in Medicine and Biology. 2020. Vol. 65. P. 095001.
20. Janson N. Non-linear dynamics of biological systems // Contemporary Physics. 2012. Vol. 53, No. 2. P. 137–168. DOI: 10.1080/00107514.2011.644441
21. Jerosch-Herold M., Wilke N., Stillman A.E. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution // Med Phys. 1998. Vol. 25, No. 1. P. 73–84. DOI: 10.1118/1.598163
22. Kikuchi K., Murase K., Miki H et al. Quantitative evaluation of mean transit times obtained with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging and with (133)Xe SPECT in occlusive cerebrovascular disease // AJR Am J Roentgenol. 2002. Vol. 179, No. 1. P. 229–235. DOI: 10.2214/ajr.179.1.1790229
23. Korfiatis P., Hu L., Kelm Z., Erickson B. A DSC Digital Brain Phantom for Assessment of Leakage Correction Methods. Proceedings of the Radiological Society of North America and Scientific Assembly and Annual Meeting. 2013.
24. Larsson H.B.W., Hansen A.E., Berg HK., et al. Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T // J Magn Reson Imaging. 2008. Vol. 27, No. 4. P. 754–762. DOI: 10.1002/jmri.21328
25. Levin D.L., Chen Q., Zhang M., et al. Evaluation of regional pulmonary perfusion using ultrafast magnetic resonance imaging // Magn Reson Med. 2001. Vol. 46, No. 1. P. 166–171. DOI: 10.1002/mrm.1172
26. Ley-Zaporozhan J., Molinari F., Risse F., et al. Repeatability and reproducibility of quantitative whole-lung perfusion magnetic resonance imaging // J Thorac Imaging. 2011. Vol. 26, No. 3. P. 230–239. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3181e48c36
27. Malkov V., Rogers D., Jaffray D. TH-AB-BRA-05: Lung Cannot Be Treated as Homogeneous in Radiation Transport Simulations in Magnetic Fields // Medical Physics. 2016. Vol. 43, No. 6. P. 3854–3854.
28. Meier P., Zierler K.L. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume // J Appl Physiol. 1954. Vol. 6, No. 12. P. 731–744. DOI: 10.1152/jappl.1954.6.12.731
29. Murase K., Kikuchi K., Miki H., et al. Determination of arterial input function using fuzzy clustering for quantification of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging // J Magn Reson Imaging. 2001. Vol. 13, No. 5. P. 797–806. DOI: 10.1002/jmri.1111
30. Murase K., Shinohara M., Yamazaki Y. Accuracy of deconvolution analysis based on singular value decomposition for quantification of cerebral blood flow using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging // Phys Med Biol. 2001. Vol. 46, No. 12. P. 3147–3159. DOI: 10.1088/0031-9155/46/12/306
31. Nyrén S., Mure M., Jacobsson H., et al. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans // J Appl Physiol (1985). 1999. Vol. 86. P. 1135–1141. DOI: 10.1152/jappl.1999.86.4.1135
32. Ohno Y., Hatabu H., Takenaka D., et al. Contrast-enhanced MR perfusion imaging and MR angiography: utility for management of pulmonary arteriovenous malformations for embolotherapy // Eur J Radiol. 2002. Vol. 41. P. 136–146. DOI: 10.1016/s0720-048x(01)00419-3
33. Ohno Y., Hatabu H., Takenaka D., et al. Solitary pulmonary nodules: potential role of dynamic MR imaging in management initial experience // Radiology. 2002. Vol. 224, No. 2. P. 503–511. DOI: 10.1148/radiol.2242010992
34. Ostergaard L., Sorensen A.G., Kwong K.K., et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results // Magn Reson Med. 1996. Vol. 36, No. 5. P. 726–736. DOI: 10.1002/mrm.1910360511
35. Ostergaard L., Weisskoff R.M., Chesler D.A., et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis // Magn Reson Med. 1996. Vol. 36, No. 5. P. 715–725. DOI: 10.1002/mrm.1910360510
36. Pistolesi M., Miniati M., Di Ricco G., et al. Perfusion lung imaging in the adult respiratory distress syndrome // J Thorac Imaging. 1986. Vol. 1, No. 3. P. 11–24. DOI: 10.1097/00005382-198607000-00004
37. Schuster D.P. ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury // Am J Respir Crit Care Med. 1994. Vol. 149, No. 1. P. 245–260. DOI: 10.1164/ajrccm.149.1.8111590
38. Schuster D.P., Kaplan J.D., Gauvain K., et al. Measurement of regional pulmonary blood flow with PET // J Nucl Med. 1995. Vol. 36, No. 3. P. 371–377.
39. Wagner E.M. Bronchial Circulation // Encyclopedia of Respiratory Medicine. 2006. P. 255–259. DOI: 10.1016/B0-12-370879-6/00503-2

40. Wake N., Chandarana H., Rusinek H., et al. Accuracy and precision of quantitative DCE-MRI parameters: How should one estimate contrast concentration? // *Magn Reson Imaging*. 2018. Vol. 52. P. 16–23. DOI: 10.1016/j.mri.2018.05.007
41. Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., et al. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent // *AJR Am J Roentgenol*. 1984. Vol. 142, No. 3. P. 619–624. DOI: 10.2214/ajr.142.3.619
42. West J.B. Regional differences in the lung // *Chest*. 1978. Vol. 74, No. 4. P. 426–437. DOI: 10.1378/chest.74.4.426
43. Wilson J.E., Bynum L.J., Ramanathan M. Dynamic measurement of regional ventilation and perfusion of the lung with Xe-133 // *J Nucl Med*. 1977. Vol. 18, No. 7. P. 660–668.
44. Zhang L.J., Zhou C.S., Schoepf U.J., et al. Dual-energy CT lung ventilation/perfusion imaging for diagnosing pulmonary embolism // *Eur Radiol*. 2013. Vol. 23, No. 10. P. 2666–2675. DOI: 10.1007/s00330-013-2907-x
45. Zierler K. Indicator dilution methods for measuring blood flow, volume, and other properties of biological systems: a brief history and memoir // *Ann Biomed Eng*. 2000. Vol. 28, No. 8. P. 836–848. DOI: 10.1114/1.1308496

◆ Information about the authors

Anna V. Zakharova – Assistant Professor of the Department of Medical Biophysics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg; Radiologist, Department of Radiology Diagnostics of St. Petersburg State Medical Institution “City Multidisciplinary Hospital No. 2”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ellin-ave@yandex.ru.

Victoria V. Prits – Medical Physicist, Department of Radiology Diagnostics of St. Petersburg State Medical Institution “City Mariinsky Hospital”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: brockendex.666@gmail.com

Alexander V. Pozdnyakov – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Radiology Diagnostic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Анна Валерьевна Захарова — ассистент кафедры медицинской биофизики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики, СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ellin-ave@yandex.ru

Виктория Владимировна Приц — медицинский физик отделения лучевой диагностики. СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: brockendex.666@gmail.com

Александр Владимирович Поздняков — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12627-34>

PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN CHILDREN WITH DELAYED MENTAL AND SPEECH DEVELOPMENT ASSOCIATED WITH FOCAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY

© Artur M. Sergeev¹, Alexander V. Pozdnyakov^{1,2}, Severin V. Grechaniy¹, Elina E. Atamanova⁵, Olga F. Pozdnyakova^{1,2,3}, Oleg V. Shokin^{1,4}, Vladimir I. Polishchuk¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Academician A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

⁴ I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Clinic "Doctrine", Saint Petersburg, Russia

For citation: Sergeev AM, Pozdnyakov AV, Grechaniy SV, Atamanova EE, Pozdnyakova OF, Shokin OV, Polishchuk VI. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with delayed mental and speech development associated with focal temporal lobe epilepsy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):27-34. <https://doi.org/10.17816/PED12627-34>

Received: 12.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 29.12.2021

Background. The delays in mental and speech development are caused by epilepsy, and a special place among the forms of which is focal temporal epilepsy. The study of biomarkers of the considered pathological condition using proton magnetic resonance spectroscopy as indicators amenable to objective assessment and measurement determines the practical relevance of this work.

Aim. The aim of the study was to determine the role and place of proton magnetic resonance spectroscopy in clinical practice in children with mental and speech retardation associated with temporal lobe epilepsy.

Materials and methods. 37 children aged 2 to 10 years were studied. Of these, 15 children with a diagnosis of "mental and speech development delay, structural focal temporal epilepsy" were included in the first comparison group. The second comparison group consisted of 12 children without CNS pathology undergoing 1H-MRI examination to exclude somatic diseases. The third comparison group consisted of 10 children with "structural focal temporal epilepsy", without mental and speech development delay.

Discussion. Multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy (method PRESS) was used to determine the concentration of neurometabolites in the brain tissues of patients. In patients with mental and speech development delay associated with temporal epilepsy, a decrease in the ratio of NAA/Cr concentrations ($p < 0.05$) was revealed in the postcentral gyrus on the right, temporal lobe on the right and hippocampus and inner capsule on both sides, due to a decrease in the concentration of N-acetylaspartate; an increase in the ratio of Cho/Cr concentrations ($p < 0.05$) in the prefrontal cortex, postcentral gyrus and inner capsule on both sides, due to an increase in the concentration of choline. Two patients also showed lipid peaks on the lesion side when compared with EEG data.

Conclusions. The revealed metabolic changes in patients with delayed mental and speech development associated with temporal lobe epilepsy may be useful as an additional method of differential diagnosis with other forms of mental and speech development delay.

Keywords: mental retardation; speech delays; epilepsy; magnetic resonance imaging; proton magnetic resonance spectroscopy.

ПРОТОННАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ У ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ФОКАЛЬНОЙ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

© А.М. Сергеев¹, А.В. Поздняков^{1,2}, С.В. Гречаный¹, Э.Э. Атаманова⁵, О.Ф. Позднякова^{1,2,3}, О.В. Шокин^{1,4}, В.И. Полищук¹

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

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Клиника «Доктрина», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Сергеев А.М., Поздняков А.В., Гречаный С.В., Атаманова Э.Э., Позднякова О.Ф., Шокин О.В., Полищук В.И. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия у детей с задержкой психоречевого развития, ассоциированной с фокальной височной эпилепсией // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 27–34. <https://doi.org/10.17816/PED12627-34>

Поступила: 12.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Актуальность. Одна из причин задержки психоречевого развития — эпилепсия, среди форм которой особое место занимает фокальная височная эпилепсия. Изучение биомаркеров рассматриваемого патологического состояния с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии как показателей, поддающихся объективной оценке и измерению, определяет практическую актуальность данной работы.

Цель исследования — определить роль и место протонной магнитно-резонансной спектроскопии в клинической практике у детей с задержкой психоречевого развития, ассоциированной с височной эпилепсией.

Материалы и методы. Исследовано 37 детей в возрасте от 2 до 10 лет, из них 15 детей с диагнозом «Задержка психоречевого развития, структурная фокальная височная эпилепсия» вошли в первую группу сравнения. Вторую группу сравнения составили 12 детей без патологии центральной нервной системы, проходящие обследование методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии для исключения соматических заболеваний. Третью группу сравнения составили 10 детей со структурной фокальной височной эпилепсией, без задержки психоречевого развития.

Обсуждение. Для определения концентрации нейрометаболитов в тканях головного мозга у пациентов использовали мультивоксельную протонную магнитно-резонансную спектроскопию (методом PRESS). У пациентов с задержкой психоречевого развития, ассоциированной с височной эпилепсией, выявилось снижение соотношения концентраций NAA/Cr ($p < 0,05$) в постцентральной извилине справа, височной доле справа и гиппокампах и внутренней капсуле с обеих сторон за счет снижения концентрации N-ацетиласпартата; увеличение соотношения концентраций Cho/Cr ($p < 0,05$) в префронтальной коре, постцентральных извилинах и внутренней капсуле с обеих сторон за счет повышения концентрации холина. У двух пациентов также обнаружены пики липидов на стороне поражения при сопоставлении с данными электроэнцефалограммы.

Заключение. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия с учетом выявленных метаболических изменений у пациентов с задержкой психоречевого развития, ассоциированной с височной эпилепсией, может быть использована как дополнительный метод дифференциальной диагностики с другими формами задержки психоречевого развития.

Ключевые слова: задержка психического развития; задержка речевого развития; эпилепсия; магнитно-резонансная томография; протонная магнитно-резонансная спектроскопия.

BACKGROUND

Psycho-speech development retardation (PSDR) is a group of diseases induced by various causes and includes a delay in mental and speech development. Impairment of the formation and development of basic mental functions in a child, such as memory, attention, thinking, emotional-volitional sphere, skills, intellectual growth, and cognition refers to mental retardation. A delay in speech development is defined as a later acquisition of oral speech by children, with subsequent possible problems in the acquisition of reading and writing skills, which causes difficulties in the acquisition of school skills and affects the overall academic performance of the child. Epilepsy is one of the causes of PSDR, with focal temporal lobe epilepsy as a special form [2, 3].

In Russia, on average, 5%–10% of children have speech problems. In other countries, this figure can reach 30% [5]. Currently, there is a growing interest in the early diagnosis of speech development disorders in children.

Most scientific papers generally focused on the identification of the classical forms of epilepsy. However, these studies have not compared the data in children with disorders of psychoverbal development. The diagnosis of patients was based only on the identification of a focus of epileptiform activity. The development of molecular neuroimaging technologies, which include proton magnetic reso-

nance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$), made it possible to determine the place and role of $^1\text{H-MRS}$ in clinical practice in these patients.

The study aimed to determine the role and value of $^1\text{H-MRS}$ in clinical practice in children with mental retardation associated with temporal lobe epilepsy.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study included 37 children aged 2–10 years. Fifteen pediatric patients aged 2–8 years [mean age 4.6 years (SD 2.028); 8 boys, 7 girls] with a diagnosis of PSDR and structural focal temporal lobe epilepsy were included in group 1. Group 2 consisted of 12 pediatric patients aged 3–10 years [mean age 5 years (SD 2.065); 7 boys, 5 girls] without pathologies of the central nervous system (CNS) who were undergoing $^1\text{H-MRS}$ examination to rule out somatic diseases. Group 3 consisted of 10 pediatric patients aged 4–9 years [mean age 6 years (SD 1.699); 6 boys, 4 girls] with structural focal temporal lobe epilepsy, without PSDR.

The inclusion criteria were as follows: (1) patients who underwent a routine examination in a private neurological center, with complaints of lack of speech and mental retardation, (2) patients aged up to 10 years, and (3) patients who had no contraindications to the $^1\text{H-MRS}$ procedure, i.e., intravenous anesthesia. The exclusion criteria were as follows: (1) patients with severe organic brain

lesions, including hydrocephalus, brain developmental abnormalities, genetic syndromes (chromosomal, metabolic, etc.), etc., and (2) patients in transient remission.

All patients underwent electroencephalography (EEG) followed by the determination of a pattern typical of epilepsy. To rule out organic brain lesions, routine magnetic resonance imaging (Philips Ingenia 1.5 T MRI system) was performed using standard research protocols (T1-weighted imaging, T2-weighted imaging, fluid-attenuated inversion recovery-weighted imaging, and diffusion-weighted imaging). To determine the concentration of neurometabolites in the brain tissues of patients, multivoxel ^1H -MRS (PRESS method) was used in the prefrontal cortex, postcentral gyri, temporal lobes, internal capsule, and hippocampi on both sides. When calculating the ratio of the concentration of the main metabolites, we relied on the indicators of N-acetylaspartate (NAA) and creatine (Cr) with their characteristic chemical shifts of 2.0 and 3.0 ppm, respectively. Spectrograms were analyzed using the Philips IntelliSpace Portal software package for ^1H -MRS. Statistical processing and analysis of research data were performed using Microsoft Office Excel programs.

STUDY RESULTS

Routine magnetic resonance imaging revealed changes in patients with PSDR associated with focal temporal lobe epilepsy, namely, one patient had

signs of dysmyelination in the region of the islets of the temporal lobes, eight had enlarged perivascular spaces, six had signs of incomplete myelination, and three had cysts of the pellucid septum.

Figure 1 shows the results of changes in the concentration of the main metabolites characteristic of patients with PSDR associated with focal temporal lobe epilepsy. Two patients with PSDR associated with temporal lobe epilepsy, who had a lipid peak on the side of the lesion, showed certain changes in the main metabolites (Fig. 2).

Data on the ratio of metabolite concentrations obtained using the PRESS program in pediatric patients diagnosed with PSDR and structural focal temporal epilepsy from group 1 and pediatric patients without CNS pathologies from group 2 are presented in Table 1.

Compared with a group of pediatric patients without CNS pathologies, metabolic changes were revealed in pediatric patients with PSDR associated with temporal lobe epilepsy, namely, a decrease in the ratio of NAA/Cr concentrations ($p < 0.05$) in the postcentral gyrus on the right, temporal lobe on the right, and hippocampi and inner capsule on both sides by reducing the concentration of NAA; an increase in the ratio of choline (Cho)/Cr concentrations ($p < 0.05$) in the prefrontal cortex, postcentral gyri, and internal capsule on both sides because of an increase in Cho concentrations. Two patients showed lipid peaks on the side of the lesion when

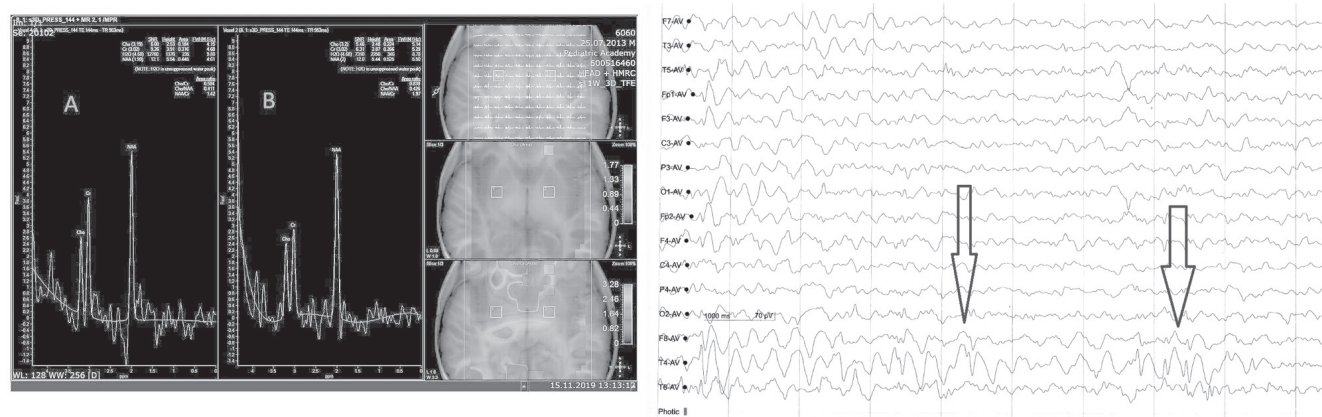


Fig. 1. Left: ^1H -MRS of the brain of a patient with mental and speech development delay associated with focal temporal lobe epilepsy. Field of study: poles of the temporal lobes. There is a lateralization of pathology in the right temporal lobe in the form of a decrease in the concentration of N-acetylaspartate (A). The indicators of metabolites in the left temporal lobe are within normal values (B). Right: this patient's EEG revealed epileptiform activity in the temporal region on the right (arrows), without generalization

Рис. 1. Слева: протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга пациента с задержкой психоречевого развития, ассоциированной с фокальной височной эпилепсией. Область исследования: полюсы височных долей. Отмечается латерализация патологии в правой височной доле в виде снижения концентрации N-ацетиласпартата (A). Показатели метаболитов в левой височной доле в пределах нормальных величин (B). Справа: на электроэнцефалограмме выявлена эпилептиформная активность в височной области справа (стрелки), без генерализации

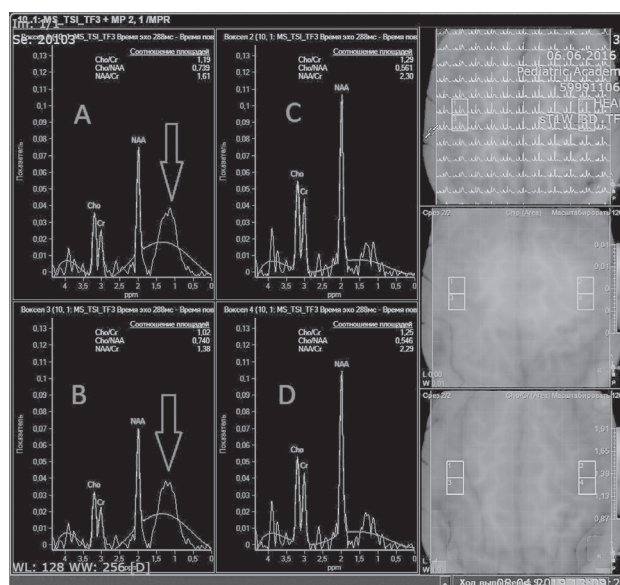


Fig. 2. ^1H -MRC of the brain of a patient with mental and speech development delay associated with focal temporal lobe epilepsy. Research area: central and postcentral gyri on both sides. There is a lateralization of pathology in the right frontal and parietal lobes with a decrease in the concentration of N-acetylaspartate (A, B). Lipid peaks are visualized (arrows). In the left parts of the brain, these changes are not observed (C, D). There is also an increase in the concentration of choline on both sides

Рис. 2. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга пациента с задержкой психоречевого развития, ассоциированной с фокальной височной эпилепсией. Область исследования: центральные и постцентральные извилины с обеих сторон. Отмечается латерализация патологии в правых лобной и теменной долях со снижением концентрации N-ацетиласпартата (A, B). Визуализируются пики липидов (стрелки). В левых отделах головного мозга данных изменений не наблюдается (C, D). С двух сторон прослеживается увеличение концентрации холина

Table 1 / Таблица 1

Average values of the ratio of metabolites in patients from the first and second comparison groups
Средние значения соотношения метаболитов у пациентов из первой и второй групп сравнения

Brain area/ Область головного мозга	1 st group NAA/ Cr (SD) / 1-я группа	2 nd group NAA/Cr (SD) / 2-я группа	1 st group Cho/ NAA (SD) / 1-я группа	2 nd group Cho/ NAA (SD) / 2-я группа	1 st group Cho/ Cr (SD) / 1-я группа	2 nd group Cho/ Cr (SD) / 2-я группа
Prefrontal cortex (right) / Префронтальная кора (справа)	1.56 (0.732)	2 (0.162), $p = 0.183$	1.08 (0.442)	0.84 (0.231), $p = 0.152$	1.33 (0.42)	0.96 (0.166), $p = 0.01$
Prefrontal cortex (left) / Префронтальная кора (слева)	1.69 (0.755)	2.12 (0.181), $p = 0.167$	1.14 (0.553)	0.8 (0.229), $p = 0.2$	1.38 (0.477)	1 (0.172), $p = 0.037$
Postcentral gyrus (right) / Постцентральная извилина (справа)	1.59 (0.699)	2.09 (0.183), $p = 0.041$	1.16 (0.594)	0.77 (0.226), $p = 0.236$	1.46 (0.356)	0.92 (0.175), $p = 0.021$
Postcentral gyrus (left) / Постцентральная извилина (слева)	1.62 (0.676)	1.98 (0.181), $p = 0.217$	1.11 (0.545)	0.9 (0.267), $p = 0.323$	1.25 (0.375)	0.88 (0.165), $p = 0.01$
Temporal lobe (right) / Височная доля (справа)	1.52 (0.463)	1.99 (0.223), $p = 0.05$	1.06 (0.404)	0.85 (0.197), $p = 0.152$	1.14 (0.394)	0.95 (0.299), $p = 0.347$
Temporal lobe (left) / Височная доля (слева)	1.67 (0.474)	1.89 (0.205), $p = 0.09$	1.12 (0.457)	0.9 (0.241), $p = 0.256$	1.36 (0.517)	1.06 (0.222), $p = 0.126$
Hippocampus (right) / Гиппокамп (справа)	1.47 (0.516)	1.95 (0.214), $p = 0.01$	1.03 (0.361)	0.78 (0.18), $p = 0.126$	1.08 (0.247)	0.98 (0.186), $p = 0.277$
Hippocampus (left) / Гиппокамп (слева)	1.69 (0.58)	2.17 (0.23), $p = 0.032$	1.2 (0.520)	0.89 (0.246), $p = 0.152$	1.26 (0.394)	0.99 (0.19), $p = 0.067$
Internal capsule (right) / Внутренняя капсула (справа)	1.59 (0.46)	2.06 (0.226), $p = 0.05$	0.95 (0.39)	0.79 (0.183), $p = 0.456$	1.28 (0.236)	1.02 (0.191), $p = 0.09$
Internal capsule (left) / Внутренняя капсула (слева)	1.58 (0.334)	1.92 (0.176), $p = 0.03$	0.99 (0.339)	0.75 (0.219), $p = 0.075$	1.34 (0.279)	0.97 (0.175), $p = 0.01$

Note. The Mann–Whitney U -index was used for comparison. The selected values of the correlation coefficient (p) are statistically significant ($p < 0.5$) for these comparison areas. *Примечание.* Для сопоставления использовали U -индекс Манна – Уитни. Выделенные значения коэффициента корреляции (p) статистически значимые ($p < 0.5$) для данных областей сравнения.

Table 2 / Таблица 2

The average values of the ratio of metabolites in patients from the first and third comparison groups
Средние значения соотношения метаболитов у пациентов из первой и третьей групп сравнения

Brain area/ Область головного мозга	1 st group NAA/ Cr (SD) / 1-я группа	3 rd group NAA/ Cr (SD) / 3-я группа	1 st group Cho/ NAA (SD) / 1-я группа	3 rd group Cho/ NAA (SD) / 3-я группа	1 st group Cho/ Cr (SD) / 1-я группа	3 rd group Cho/ Cr (SD) / 3-я группа
Prefrontal cortex (right) / Префронтальная кора (справа)	1.56 (0.732)	1.97 (0.226), <i>p</i> = 0.261	1.08 (0.442)	0.88 (0.193), <i>p</i> = 0.261	1.33 (0.42)	1.05 (0.362), <i>p</i> = 0.144
Prefrontal cortex (left) / Префронтальная кора (слева)	1.69 (0.755)	1.98 (0.269), <i>p</i> = 0.723	1.14 (0.553)	0.87 (0.34), <i>p</i> = 0.311	1.38 (0.477)	1.1 (0.349), <i>p</i> = 0.103
Postcentral gyrus (right) / Постцентральная извилина (справа)	1.59 (0.699)	1.9 (0.298), <i>p</i> = 0.311	1.16 (0.594)	0.88 (0.451), <i>p</i> = 0.285	1.46 (0.356)	0.97 (0.258), <i>p</i> = 0.167
Postcentral gyrus (left) / Постцентральная извилина (слева)	1.62 (0.676)	1.93 (0.386), <i>p</i> = 0.338	1.11 (0.545)	0.93 (0.565), <i>p</i> = 0.461	1.25 (0.375)	1.02 (0.319), <i>p</i> = 0.160
Temporal lobe (right) / Височная доля (справа)	1.52 (0.463)	1.58 (0.193), <i>p</i> = 0.261	1.06 (0.404)	0.85 (0.263), <i>p</i> = 0.238	1.14 (0.394)	0.94 (0.368), <i>p</i> = 0.129
Temporal lobe (left) / Височная доля (слева)	1.67 (0.474)	1.9 (0.141), <i>p</i> = 0.129	1.12 (0.457)	0.97 (0.471), <i>p</i> = 0.367	1.36 (0.517)	1.04 (0.442), <i>p</i> = 0.091
Hippocampus (right) / Гиппокамп (справа)	1.47 (0.516)	1.87 (0.182), <i>p</i> = 0.023	1.03 (0.361)	0.9 (0.368), <i>p</i> = 0.355	1.08 (0.247)	0.92 (0.147), <i>p</i> = 0.103
Hippocampus (left) / Гиппокамп (слева)	1.69 (0.58)	1.95 (0.299), <i>p</i> = 0.338	1.2 (0.520)	1.06 (0.492), <i>p</i> = 0.495	1.26 (0.394)	0.98 (0.244), <i>p</i> = 0.048
Internal capsule (right) / Внутренняя капсула (справа)	1.59 (0.46)	1.89 (0.338), <i>p</i> = 0.062	0.95 (0.39)	0.77 (0.235), <i>p</i> = 0.338	1.28 (0.236)	1.07 (0.176), <i>p</i> = 0.031
Internal capsule (left) / Внутренняя капсула (слева)	1.58 (0.334)	1.85 (0.302), <i>p</i> = 0.026	0.99 (0.339)	0.82 (0.181), <i>p</i> = 0.129	1.34 (0.279)	1.08 (0.257), <i>p</i> = 0.026

Note. The Mann–Whitney *U*-index was used for comparison. The selected values of the correlation coefficient (*p*) are statistically significant (*p* < 0.5) for these comparison areas. Примечание. Для сопоставления использовали *U*-индекс Манна – Уитни. Выделенные значения коэффициента корреляции (*p*) статистически значимые (*p* < 0,5) для данных областей сравнения.

compared with electroencephalogram data. Other changes in the ratios of metabolites were not significant (*p* > 0.05).

Data on the ratios of metabolite concentrations obtained using the PRESS program in pediatric patients diagnosed with PSDR and structural focal temporal epilepsy from group 1 and pediatric patients with structural focal temporal epilepsy without PSDR from group 3 are presented in Table 2.

Compared with children with structural focal temporal lobe epilepsy without PSDR, pediatric patients with PSDR associated with temporal lobe epilepsy were found to have metabolism alterations in the brain, namely, NAA/Cr concentrations (*p* < 0.05) in the hippocampus on the right and in the inner capsule on the left decreased, whereas Cho/Cr concentrations (*p* < 0.05) in the hippocampus on the left and the internal capsule on both sides were increased. Other changes in the ratios of metabolites were not significant (*p* > 0.05).

The EEG showed a pathological pattern characteristic of focal temporal lobe epilepsy. Data showed a correlation between ¹H-MRS and EEG.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Generally, studies investigating epilepsy only focused on the identification of the pathological focus of epileptiform activity. Data on the relationship of such manifestations with the course of PSDR are not presented. Thus, discussions should consider the aforementioned difficulties.

In patients with PSDR associated with focal temporal lobe epilepsy, NAA/Cr concentrations decreased due to a decrease in NAA concentrations in the postcentral gyrus on the right and the right temporal lobe, which most likely indicates neuronal dysfunction of these areas and lateralization process.

In most cases, in patients with epilepsy who underwent ¹H-MRS of the brain, lateralization of parameters was also noted with a decrease in NAA/Cr concentration on the side of the lesion [12]. Similar changes were obtained in a study of 100 patients with temporal lobe epilepsy. A decrease in NAA concentration was registered in the focus determined by EEG data compared with the contralateral side. The degree of asymmetry correlated with a decrease in NAA concentration and a pathological EEG

pattern [9, 10]. Another study found that a decrease in NAA concentration is not only detected in the ipsilateral hippocampus but is also consistent with the findings of positron emission tomography combined with computed tomography, indicating the limbic and subcortical nuclei involved in the pathological processes [8].

In our case, in patients with PSDR associated with focal temporal lobe epilepsy, metabolic alterations were noted in the hippocampus and in the internal capsule on both sides, where the main conductive paths of the brain are located.

Thus, the use of ^1H -MRS made it possible to lateralize the epileptic focus in 19 patients. However, mesiotemporal sclerosis was diagnosed in 57.5% of patients in this group [8].

In another study, 30 patients with temporal lobe epilepsy were examined using ^1H -MRS. The use of the ^1H -MRS asymmetry index made it possible to lateralize the process in 26 patients, and in 16 and 10 cases, it was lateralized on the right and left, respectively. In the remaining four patients, lateralization could not be performed [6].

With epileptiform activity, disorders most probably occur in neurotransmitter systems, followed by the depletion of the concentration of metabolites. This leads to the breakdown of neuronal bonds not only in the cortical centers of praxis and gnosis but also in the centers of speech, causing disorders characteristic of PSDR [1, 13].

In addition to a decrease in NAA concentration in the examined patients with PSDR associated with temporal lobe epilepsy, a change in Cho/Cr concentrations was noted in the prefrontal cortex and region of the postcentral gyri and internal capsule on both sides due to an increase in Cho concentration, which corresponds to the functioning of the limbic and perilimbic systems and may be associated with disorders of higher mental functions [4, 11]. In two patients, lipid peaks were also detected on the lesion side, which only confirms neuronal damage. Similar changes were detected using ^1H -MRS in 46 patients with temporal lobe epilepsy in the hippocampus, where a significant increase in the concentrations of lactate, myo-inositol, choline-to-creatine ratio, glutamine, and glutamate on the side of the lesion was noted [7].

CONCLUSION

Significant metabolic changes in the brain were revealed when comparing the concentrations of the main metabolites in pediatric patients with PSDR associated with focal temporal lobe epilepsy with other groups of patients. Despite this, it cannot

be stated that a decrease in NAA concentration is pathognomonic for this pathology. NAA only allows lateralization of the focus of epileptiform activity in the brain, as in patients with classic focal epilepsy, which is not a specific sign of PSDR associated with focal temporal lobe epilepsy. An increase in Cho concentration in the internal capsule on both sides during a decrease in NAA concentration is a distinguishing characteristic of patients with PSDR associated with focal temporal lobe epilepsy. This may be due to an impairment of higher mental functions caused by damage to neurons responsible for the limbic and perilimbic systems. In two patients, lipid peaks were also registered on the side of the lesion, which only confirms neuronal damage.

Thus, ^1H -MRS, taking into account the revealed metabolic changes in patients with PSDR associated with temporal lobe epilepsy, can be used as an additional differential diagnostic method with other forms of PSDR.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE criteria. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article and have read and approved the final version before its publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no external funding.

REFERENCES

1. Guzeva VI, Artem'eva SB, Batysheva TT, et al. Detskaya nevrologiya: Klinicheskie rekomendacii. Moscow: MK; 2014. 328 p. (In Russ.)
2. Guzeva OV, Guzeva VI, Guzeva VV, et al. Results of evaluation of the quality of treatment and life of children with epilepsy. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2017;8(2):32–43. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8232-43
3. Zavadenko NN. Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016;8(1):50–54. (In Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.050-054
4. Makarov LM, Pozdnyakov AV, Razinova AA, et al. Morphometric analysis of brain structures. *Visualization in Medicine*. 2021;3(3):23–29. (In Russ.)
5. Yagunova KV, Gaynetdinova DD. Speech disorders in young and preschool children. *Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(6):23–30. (In Russ.)
6. Aun AAK, Mostafa AA, Aboul Fotouh AM, et al. Role of magnetic resonance spectroscopy (MRS) in nonlesional temporal lobe epilepsy. *Egypt*

- J Radiol Nucl Med.* 2016;47(1):217–231. DOI: 10.1016/j.ejrnrm.2015.09.008
7. Aydin H, Oktay NA, Kizilgoz V, et al. Value of Proton-MR-Spectroscopy in the Diagnosis of Temporal Lobe Epilepsy; Correlation of Metabolite Alterations with Electroencephalography. *Iran J Radiol.* 2012;9(1):1–11. DOI: 10.5812/iranjradiol.6686
 8. Azab SF, Sherief LM, Saleh SH, et al. Childhood temporal lobe epilepsy: correlation between electroencephalography and magnetic resonance spectroscopy: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2015;41:32. DOI: 10.1186/s13052-015-0138-2
 9. Breiter SN, Arroyo S, Mathews VP, et al. Proton MR spectroscopy in patients with seizure disorders. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(2):373–384.
 10. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol.* 1997;42(5):737–746. DOI: 10.1002/ana.410420510
 11. Garcia PA, Laxer KD, van der Grond J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1995;37(2):279–281. DOI: 10.1002/ana.410370222
 12. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol.* 1993;34(6):788–794. DOI: 10.1002/ana.410340606
 13. Lin K, Carrete JH, Lin J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of juvenile myoclonic epilepsy patients suggests involvement of a specific neuronal network. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2008;14(3):99–100. DOI: 10.1590/S1676-26492008000300003
 4. Макаров Л.М., Поздняков А.В., Разинова А.А., и др. Морфометрический анализ структур головного мозга // Визуализация в медицине. 2021. Т. 3, № 3. С. 23–29.
 5. Ягунова К.В., Гайнетдинова Д.Д. Речевые нарушения у детей раннего и дошкольного возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 6. С. 23–30.
 6. Aun A.A.K., Mostafa A.A., Aboul Fotouh A.M., et al. Role of magnetic resonance spectroscopy (MRS) in nonlesional temporal lobe epilepsy // *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2016. Vol. 47. P. 217–231. DOI: 10.1016/j.ejrnrm.2015.09.008
 7. Aydin H., Oktay N.A., Kizilgoz V., et al. Value of Proton-MR-Spectroscopy in the Diagnosis of Temporal Lobe Epilepsy; Correlation of Metabolite Alterations with Electroencephalography // *Iran J Radiol.* 2012. Vol. 9, No. 1. P. 1–11. DOI: 10.5812/iranjradiol.6686
 8. Azab S.F., Sherief L.M., Saleh S.H., et al. Childhood temporal lobe epilepsy: correlation between electroencephalography and magnetic resonance spectroscopy: a case-control study // *Ital J Pediatr.* 2015. Vol. 41. P. 32. DOI: 10.1186/s13052-015-0138-2
 9. Breiter S.N., Arroyo S., Mathews V.P., et al. Proton MR spectroscopy in patients with seizure disorders // *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994. Vol. 15, No. 2. P. 373–384.
 10. Cendes F., Caramanos Z., Andermann F., et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients // *Ann Neurol.* 1997. Vol. 42, No. 5. P. 737–746. DOI: 10.1002/ana.410420510
 11. Garcia P.A., Laxer K.D., van der Grond J., et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with frontal lobe epilepsy // *Ann Neurol.* 1995. Vol. 37, No. 2. P. 279–281. DOI: 10.1002/ana.410370222
 12. Hugg J.W., Laxer K.D., Matson G.B., et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopic imaging // *Ann Neurol.* 1993. Vol. 34, No. 6. P. 788–794. DOI: 10.1002/ana.410340606
 13. Lin K., Carrete Junior H., Lin J., et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of juvenile myoclonic epilepsy patients suggests involvement of a specific neuronal network // *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2008. Vol. 14, No. 3. P. 99–100. DOI: 10.1590/S1676-26492008000300003

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гузева В.И., Артемьева С.Б., Батышева Т.Т., и др. Детская неврология: клинические рекомендации. Москва: МК, 2014. 328 с.
2. Гузева О.В., Гузева В.И., Гузева В.В., и др. Результаты оценки качества лечения и жизни детей с эпилепсией // Педиатр. 2017. Т. 8, № 2. С. 32–43. DOI: 10.17816/PED8232-43
3. Заваденко Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016. Т. 8, № 1. С. 50–54. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.050-054

◆ Information about the authors

Artur M. Sergeev – Postgraduate Student, Department of Medical Biophysics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: arturSergeeff@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Артур Михайлович Сергеев — аспирант кафедры медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: arturSergeeff@yandex.ru

◆ Information about the authors

Alexander V. Pozdnyakov – MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Head of the Department of Medical Biophysics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru

Severin V. Grechaniy – MD, PhD, Dr. Med. Sci, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svgrechany@mail.ru

Elina E. Atamanova – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), neurologist, vertebrologist. Medical Center "Doctrina", Saint Petersburg, Russia. E-mail: atelel@mail.ru

Olga F. Pozdnyakova – MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Biophysics, Radiologist of the Department of Radiation Diagnostics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: radiology@mail.ru

Oleg V. Shokin – Senior Lecturer of the Department of Medical Biophysics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: radiology@mail.ru

Vladimir I. Polishchuk – Senior lecturer of the Department of Medical Biophysics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: radiology@mail.ru

◆ Информация об авторах

Александр Владимирович Поздняков – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики, заведующий кафедрой медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru

Северин Вячеславович Гречаний – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: svgrechany@mail.ru

Элина Эльбековна Атаманова – канд. мед. наук, врач-невролог, вертебролог. Медицинский центр «Доктрина», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: atelel@mail.ru

Ольга Федоровна Позднякова – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской биофизики, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: radiology@mail.ru

Олег Вячеславович Шокин – старший преподаватель кафедры медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: radiology@mail.ru

Владимир Иванович Полищук – старший преподаватель кафедры медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: radiology@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12635-42>

THE EFFECT OF ACUTE MENTAL STRESS ON THE EXCHANGE OF MONOAMINES IN THE MESOCORTICAL AND NIGROSTRIATAL SYSTEMS OF THE RAT BRAIN

© Eugenii R. Bychkov¹, Inessa V. Karpova¹, Sergey G. Tsikunov¹, Darya V. Krytskaya¹, Andrei A. Lebedev¹, Ilya Yu. Tissen¹, Sarnig S. Pyurveev^{1,2}, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Bychkov ER, Karpova IV, Tsikunov SG, Krytskaya DV, Lebedev AA, Tissen IYu, Pyurveev SS, Shabanov PD. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):35-42. <https://doi.org/10.17816/PED12635-42>

Received: 08.10.2021

Revised: 22.11.2021

Accepted: 29.12.2021

Background. Mesocortical and nigrostriatal dopaminergic systems are highly sensitive to stressful events. One of the most adequate models of acute psychogenic stress in animals is the death of a partner upon presentation of a predator.

Aim. To study the content of dopamine (DA), serotonin and their metabolites: dioxypheylacetic (DOPAC), homovanillic and 5-hydroxyindoleacetic (5-HIAA) acids in the prefrontal cortex, striatum, and ventral tegmental area in rats on days 3, 7, and 14 after the acute psychogenic stress of the death of a partner upon presentation of a predator.

Materials and methods. 28 male Wistar rats were studied. Acute single psychotraumatic situation was used. A group of rats was placed in a tiger python terrarium. One animal died as a result of its nutritional needs, the rest of the rats experienced the death of a partner. The content of monoamines in the brain structures was carried out by high performance liquid chromatography with electrochemical detection.

Results. Changes in the content of monoamines in the prefrontal cortex, striatum, and ventral tegmental area were found on the 7 and 14 days after the presentation of the predator. In the ventral tegmental area on the 7 day, there was an increase in the DOPAC/DA ratio and an increase in the serotonin metabolite 5-HIAA, which reflects an increase in the activity of dopamine and serotonin. In the prefrontal cortex on the 14 day, the DOPAC content and the DOPAC/DA index decreased. The 5-HIAA content in the prefrontal cortex and the 5-HIAA/5-HT value also significantly decreased.

Conclusions. Changes in the metabolism of monoamines after presentation of a predator develop gradually: increase of the dopamine and serotonin activity in the ventral tegmental area was noted on the 7 day after presentation of the predator, decrease in their activity in the striatum and prefrontal cortex only on the 14 day, reflecting the development of depressive states and post-traumatic stress disorder.

Keywords: psychogenic stress; predator; dopamine; serotonin; mesocortical system; striatum.

ДЕЙСТВИЕ ОСТРОГО ПСИХИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ОБМЕН МОНОАМИНОВ В МЕЗОКОРТИКАЛЬНОЙ И НИГРОСТРИАТНОЙ СИСТЕМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

© Е.Р. Бычков¹, И.В. Карпова¹, С.Г. Цикунов¹, Д.В. Крицкая¹, А.А. Лебедев¹, И.Ю. Тиссен¹, С.С. Пюрвеев^{1,2}, П.Д. Шабанов¹

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

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

Для цитирования: Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г., Крицкая Д.В., Лебедев А.А., Тиссен И.Ю., Пюрвеев С.С., Шабанов П.Д. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 35–42. <https://doi.org/10.17816/PED12635-42>

Поступила: 08.10.2021

Одобрена: 22.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Актуальность. Мезокортикальная и нигростриатная дофаминергические системы высокочувствительны к стрессорным психогенным воздействиям. Одна из наиболее адекватных моделей острого психогенного стресса у животных – это ситуация гибели партнера при предъявлении хищника.

Цель исследования – изучить динамику уровня дофамина (ДА), серотонина и их метаболитов: диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот – в префронтальной коре, стриатуме и вентральной области покрышки у крыс на 3, 7 и 14-й дни после острого психогенного воздействия ситуации гибели партнера при предъявлении хищника.

Материалы и методы. В работе было использовано 28 крыс-самцов линии Вистар. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Крыс помещали в террариум к тигровому питону. Одно животное погибло в результате пищевых потребностей питона, остальные крысы переживали ситуацию гибели партнера.

Определение уровня моноаминов в структурах мозга проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией.

Результаты. Обнаружены изменения уровня моноаминов и их метаболитов в префронтальной коре, стриатуме и вентральной области покрышки на 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. В вентральной области покрышки на 7-й день отмечалось повышение индекса ДОФУК/ДА и уровня метаболита серотонина 5-ГИУК, что отражает возрастание активности дофамин- и серотонинергической систем. В префронтальной коре на 14-й день содержание ДОФУК и показатель ДОФУК/ДА снижались. Уровень 5-ГИУК и индекс 5-ГИУК/5-ГТ в префронтальной коре так же значительно снижались.

Заключение. Изменения обмена моноаминов развиваются постепенно после предъявления хищника, в вентральной области покрышки отмечается повышение активности дофаминовой и серотониновой систем на 7-й день после предъявления хищника, а на 14-й день снижение их активности в стриатуме и префронтальной коре, отражая развитие депрессивноподобных состояний и посттравматического стрессорного расстройства.

Ключевые слова: психогенный стресс; хищник; дофамин; серотонин; мезокортикальная система; стриатум.

BACKGROUND

The study of the consequences of the influence of extreme environmental factors on the body is of great medical and biological importance [4]. Stress factors cause mobilization of body systems, which is accompanied by the release of adrenaline, nor-epinephrine, and corticosteroids from the adrenal glands. The stress response under the influence of environmental factors (stressors) can cause both protective and damaging effects, which are manifested by a shift in various systems and indicators, including the metabolism of brain monoamines [11]. The reactivity to the action of stressors is associated with the activities of the dopaminergic, noradren-ergic, and serotonergic systems of the brain [2]. The brain structures that are highly sensitive to stress factors include the mesocortical dopaminergic system, prefrontal cortex, ventral tegmental area, and striatum, which belong to the nigrostriatal dopaminergic system [13]. One of the most adequate models of acute psychogenic effects on animals is the situation of the death of a partner upon the presentation of a predator [3]. Despite publications on the analysis of the effects of acute mental stress on the functioning of the neurochemical systems in the central nervous system, there is a clear lack of research on the dynamics of changes in the levels and metabolism of monoamines in stress-reactive dopaminergic structures of the brain. Thus, a comparative study of the time evolution of the effects of acute mental stress on the levels and metabolism of monoamines in the structures of the mesocortical and nigrostriatal dopaminergic systems of the brain is desirable.

The study aimed to perform a comparative analysis of the levels of dopamine (DA), serotonin (5-HT), and their metabolites in the prefrontal cortex, striatum, and ventral tegmental area in rats on days 3, 7, and 14 after the acute psychogenic effect of the death of a partner upon the presentation of a predator.

MATERIALS AND METHODS

The study used 28 male Wistar rats obtained from the nursery of laboratory animals Rappolovo (Leningrad region). The animals were kept under vivarium conditions in four standard cages in groups of seven with free access to water and food under artificial 12-h illumination from 8.00 to 20.00 at a temperature of $22 \pm 2^\circ\text{C}$. All experiments were conducted in accordance with the Geneva Convention "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (Geneva, 1990), Declaration of Helsinki 2000, and GLP protocol on the humane treatment of animals (Directive of the European Community No. 2010/63/EC), with the approval of the ethics committee of the Institute of Experimental Medicine. The experiment was started no earlier than 3 weeks after the arrival of rats from the nursery.

The rats kept in cage 1 were not exposed to stress and were used as controls ($n = 7$). Animals kept in three cages ($n = 21$) were subjected to an acute single psychotraumatic situation. To do this, all rats were simultaneously placed in a terrarium ($1.2 \times 0.7 \times 1$ m) with a black-tailed python. After one animal died as a result of satisfying its nutritional needs, the remaining rats were taken from the terrarium and randomly assigned to three living cages [3]. On days 3 ($n = 6$), 7 ($n = 7$), and 14 ($n = 7$) after the presentation of the predator, the rats were decapitated. Euthanasia of control animals was performed similarly. From the coronal sections of the brain, the prefrontal cortex, striatum, and ventral tegmental area were isolated on ice. Rat brain samples were frozen and stored until chromatographic analysis at -80°C . Brain samples were homogenized in 0.1 N HCl solution and centrifuged at 14,000 g for 15 min. The levels of DA, dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), 5-HT, and hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) were determined by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection

using a Beckman Coulter chromatographic system with an amperometric detector LC4C (BAS). A Phenomenex analytical column (4.6×250.0 mm) with a SphereClone ODS(2) sorbent was loaded with 20 μ L of the brain sample supernatant. The level of monoamines and their metabolites was measured at a potential of +0.70 V. The mobile phase contained 5.5 mM citrate-phosphate buffer, 0.7 mM octanesulfonic acid, 0.5 mM EDTA, and 8% acetonitrile (pH 3.0). The flow rate of the mobile phase was 1 mL/min. The level of monoamines and their metabolites in brain structures was expressed in ng/mg of tissue.

Data obtained were analyzed using the Graph-Pad PRISM 6.0 statistical software package. Differences in the rates of monoamine metabolism in brain structures were assessed using one-way analysis of variance using the Bonferroni correction for

multiple comparisons. Differences were considered significant at $p < 0.05$. Data are presented as the arithmetic mean \pm standard error of the arithmetic mean.

RESULTS AND DISCUSSION

In this study, we analyzed the levels of DA, 5-HT, and their metabolites (DOPAC, HVA, and 5-HIAA) in brain structures on days 3, 7, and 14 after predator presentation, by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. In rats, significant changes were registered in the prefrontal cortex only on day 14 after the presentation of a predator compared with control (intact) animals (Figs. 1 and 2). No significant differences were noted in the first 2 weeks after the presentation of a predator. The level of DOPAC on day 14 after the predator presentation decreased

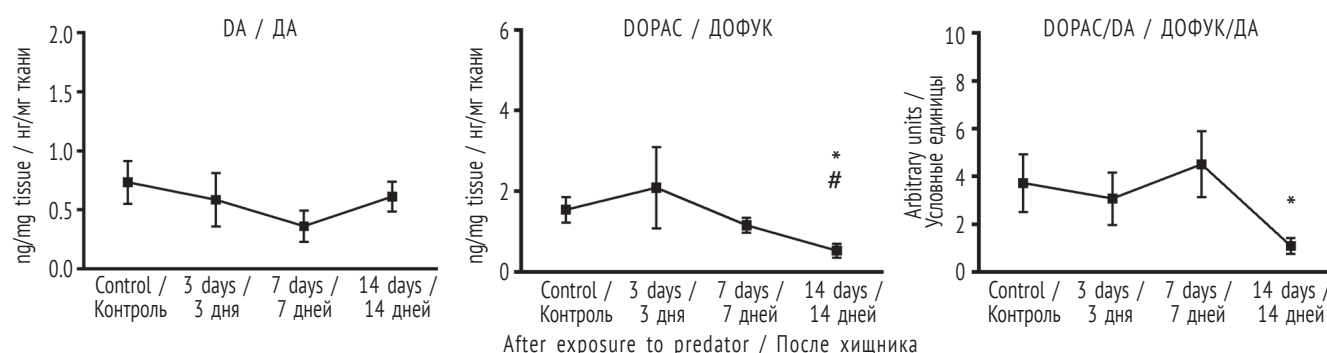


Fig. 1. Content of dopamine (DA) and its metabolite DOPAC in the prefrontal cortex rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. * $p < 0.05$ – significantly different from control group; # $p < 0.05$ – parameter is significantly different between rats on 7 and 14 days after stress

Рис. 1. Содержание дофамина (ДА) и его метаболита – диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в префронтальной коре мозга крыс на 3, 7 и 14-й дни после предъявления хищника. * $p < 0,05$ – достоверные отличия по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$ – показатель достоверно отличается между группами крыс 7-го и 14-го дня после стрессорного воздействия

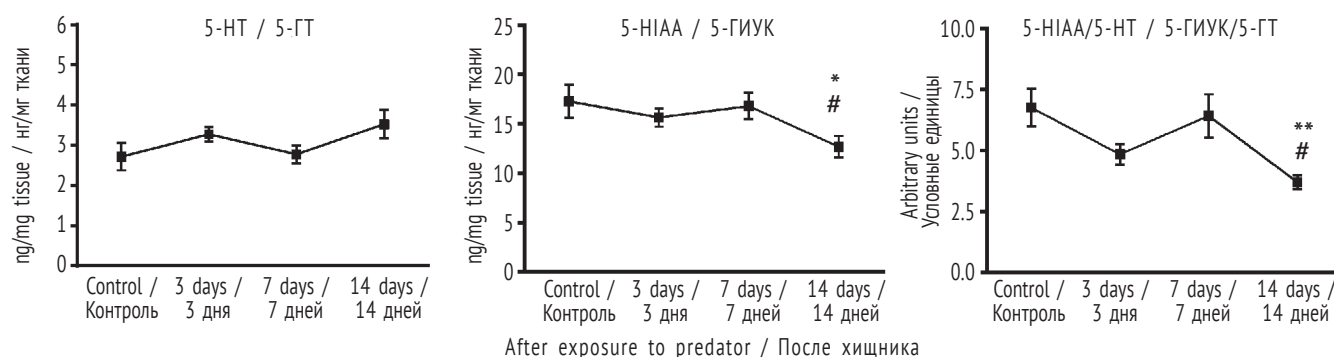


Fig. 2. Content of serotonin (5-HT) and its metabolite 5-HIAA in the prefrontal cortex rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ – significantly different from control group; # $p < 0.05$ – parameter is significantly different between rats on 7 and 14 days after stress

Рис. 2. Содержание серотонина (5-ГТ) и его метаболита – гидроксипиридоксусной кислоты (5-ГИУК) в префронтальной коре мозга крыс на 3-й, 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверные отличия по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$ – показатель достоверно отличается между группами крыс 7-го и 14-го дня после стрессорного воздействия

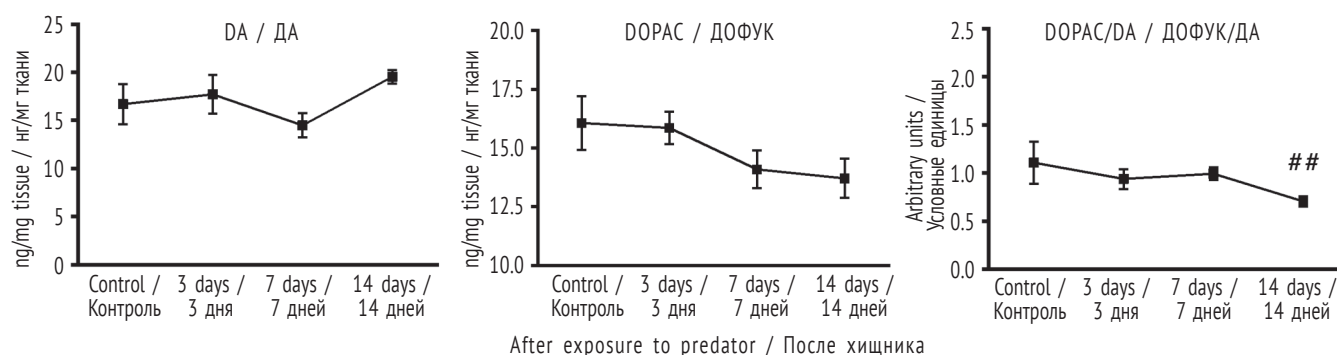


Fig. 3. Content of dopamine and its metabolite DOPAC in the striatum rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. **##** $p < 0.01$ – parameter is significantly different between rats on 7 and 14 days after stress

Рис. 3. Содержание дофамина (ДА) и его метаболита – диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в стриатуме головного мозга крыс на 3-й, 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. **##** $p < 0,01$ – показатель достоверно отличается между группами крыс 7-го и 14-го дня после стрессорного воздействия

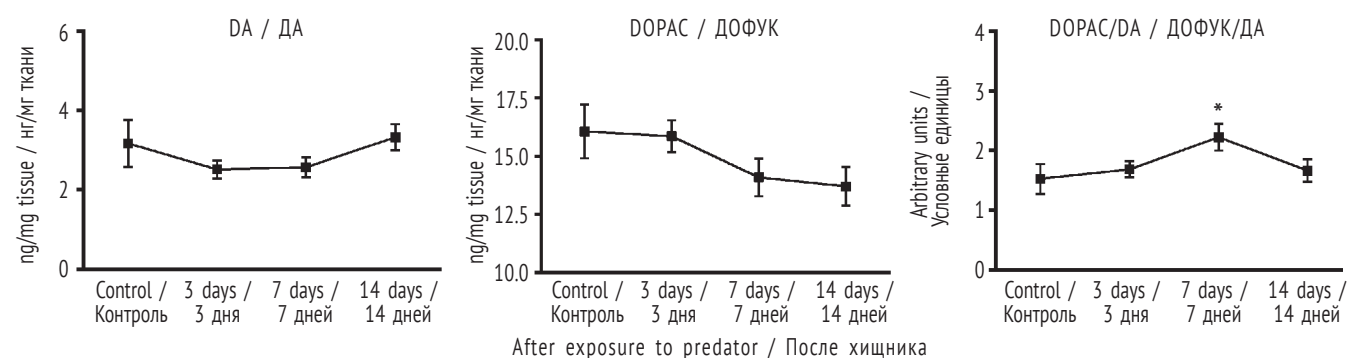


Fig. 4. Content of dopamine (DA) and its metabolite DOPAC in the ventral tegmental area rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. ***** $p < 0.05$ – significantly different from control group

Рис. 4. Содержание дофамина (ДА) и его метаболита – диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в вентральной области покрышки среднего мозга крыс на 3, 7 и 14-й дни после предъявления хищника. ***** $p < 0,05$ – отличия от показателя, измеренного у интактных крыс

from 1.54 ± 0.31 to 0.52 ± 0.18 ng/mg of tissue ($p < 0.05$) compared with the values measured in control rats. Moreover, the level of DOPAC in the prefrontal cortex on day 14 after the predator presentation was significantly lower than the values measured 7 days after the stress exposure ($p < 0.05$). The DOPAC/DA index also decreased only on day 14 after the predator was presented compared with the control animals, namely, from 3.73 ± 1.21 to 1.10 ± 0.33 ($p < 0.05$) (Fig. 1). The 5-HIAA level decreased from 17.29 ± 1.68 to 12.70 ± 1.08 ng/mg of tissue ($p < 0.05$) compared with the values measured in control rats. Furthermore, the 5-HIAA level in the prefrontal cortex on day 14 after the predator presentation was significantly lower than the values measured on day 7 after the stress exposure ($p < 0.05$). Compared with the index in control animals, the 5-HIAA/5-HT index also decreased on day 14 after the predator was presented, from 6.75 ± 0.77 to 3.70 ± 0.28 ($p < 0.01$) (Fig. 2). Moreover, the 5-HIAA/5-HT ratio in the prefrontal cor-

tex on day 14 after the predator presentation was significantly lower than the values measured 7 days after the stress exposure ($p < 0.05$).

Compared with the control animals, significant changes in the rat striatum were registered only on day 14 after the presentation of the predator. In the first 2 weeks after predator presentation, no significant differences were noted. The DOPAC/DA ratio decreased from 1.11 ± 0.22 to 0.71 ± 0.05 ($p < 0.01$) compared with values measured 7 days after stress exposure (Fig. 3).

In the ventral tegmental area, significant changes were registered on day 7 after the predator presentation in comparison with the control animals (Fig. 4, 5). In week 1 after the predator presentation, no significant differences were noted, just as no differences were registered on day 14 after the stress exposure. The DOPAC/DA ratio increased from 1.52 ± 0.25 to 2.22 ± 0.22 ($p < 0.05$) on day 7 after the predator presentation, compared with the values measured in control rats (Fig. 4).

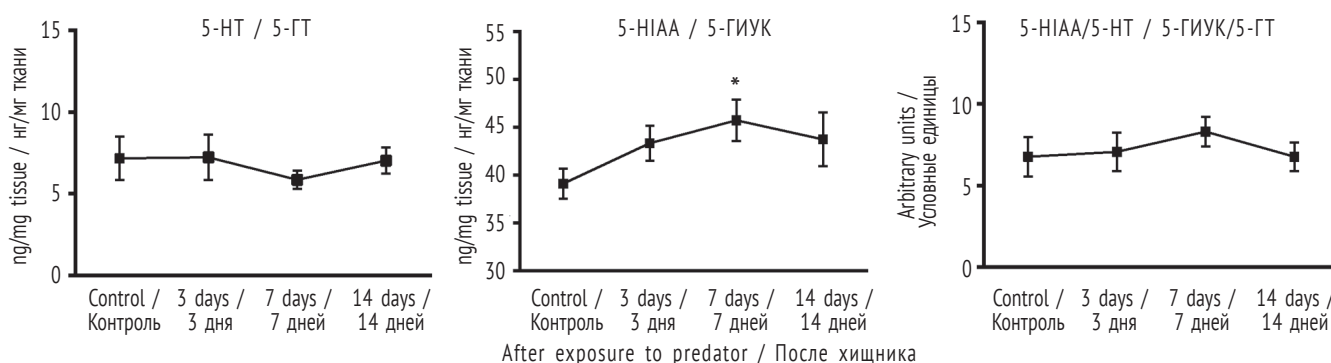


Fig. 5. Content of serotonin and its metabolite 5-HIAA in the ventral tegmental area rats on 3, 7 and 14 days after exposure to predator. * $p < 0.05$ – significantly different from control group

Рис. 5. Содержание серотонина (5-ГТ) и его метаболита – гидроксининдолуксусной кислоты (5-ГИУК) в вентральной области покрышки среднего мозга крыс на 3-й, 7-й и 14-й дни после предъявления хищника. * $p < 0,05$ – отличия от показателя, измеренного у интактных крыс

The 5-HIAA level on day 7 after the predator presentation increased from 39.1 ± 1.6 to 45.7 ± 2.2 ng/mg of tissue ($p < 0.05$) compared with the values measured in control rats (Fig. 5).

The HVA levels in the studied brain structures in control and experimental animals on days 3, 7, and 14 after acute stress were not different. No significant differences were found in the HVA/DA ratio.

Thus, this study shows changes in the levels of monoamines and their metabolites in the mesocortical (ventral tegmental area, and prefrontal cortex) and nigrostriatal (striatum) dopaminergic systems of the brain only on days 7 and 14 after the predator presentation. This proves that these changes after acute stress develop gradually. Post-stress changes were registered in the ventral tegmental area on day 7 and in the striatum and prefrontal cortex on day 14 after the stress exposure. Thus, stress affects earlier the state of monoaminergic systems in the brainstem, where the bodies of the corresponding neurons are localized. The increase in DOPAC/DA ratio and an increase in the level of the 5-HT metabolite 5-HIAA in the ventral tegmental area reflect an increase in the activity of the dopaminergic and serotonergic systems. By contrast, in stressed rats, DA metabolism in the prefrontal cortex and striatum decreased. In addition, indicators of 5-HT metabolism (5-HIAA level and 5-HIAA/5-HT ratio) also significantly decreased in the prefrontal cortex. Thus, changes in the activity of monoaminergic systems in the brainstem and forebrain structures were opposite, as it increased in the ventral tegmental area, whereas it decreased in the striatum and prefrontal cortex.

The reactions of the dopaminergic system of the brain are of interest, first, because it participates in the genesis of human psychopathological states,

which are known to be aggravated after stress. Mesocortical and mesolimbic DA pathways from the ventral tegmental area to the telencephalon are involved in the mechanisms of memory and emotion. Dopaminergic cells of the substantia nigra are also projected into the striatum and form the nigrostriatal system, which is involved in the organization of motor reactions. A study reported that the mesocortical dopaminergic system is more sensitive to stress than the nigrostriatal system [5]. The results of our experiments ascertain these data, showing that the peak of delayed stress-induced changes occurs in an earlier period of the experiment (7 days) in the midbrain region than in the structures of the forebrain (14 days). Under conditions of space-restriction stress, an initial increase in mesolimbic DA release was followed by its decrease, suggesting that repeated exposure to the same stressor leads to the inhibition rather than the activation of dopaminergic neurons [9]. Mice with knockout of the DA transporter (DAT) gene, which had high levels of extracellular DA, were highly reactive in response to novelty stress compared with control animals [15]. Since DOPAC is formed under the influence of monoamine oxidase, an enzyme localized intracellularly, the level of this metabolite may indicate the intensity of DA reuptake. Therefore, the post-stress changes in DA metabolism revealed are possibly associated with changes in DAT activity. Social damage in the alien-resident test in male rats leads to a decrease in DAT in the striatum [9], which is consistent with our results on a decrease in the DOPAC/DA ratio on day 14 after stress exposure. In the literature, stress changes not only DA metabolism but also the state of receptors for this mediator. In the model of psychosocial stress in shrews, the count of D1 receptors in the striatum and prefrontal

cortex increased [12]. The above changes in DAT and DA receptors indicate a stress-induced disorder in DA release. A decrease in DA release, may also cause anhedonia and a decrease in motivation in depression [14]. The data obtained in this study are also largely consistent with the data on the level and metabolism of monoamines after acute mental stress, particularly electrocutaneous stimulation in rats. In stressed rats, DA resynthesis was ahead of its release [1]. Possibly, this may have provided the delayed effects noted in the present work on day 14 after the stress exposure in the structures of the nigrostriatal and mesocortical systems of the rat brain.

Changes in serotonergic neurons are known to underlie depressive disorders. The most widely used antidepressants serve as 5-HT reuptake inhibitors and increase its extracellular level [6]. The action of these drugs are noted only after 7–14 days, in accordance with the delayed changes in the metabolism of 5-HT in our studies. 5-HT is known to regulate mood, and its receptors become targets for several psychotropic drugs [6]. Rhesus monkeys with a short sequence of the 5-HT reuptake transporter allele have a low concentration of 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. This is consistent with the statement that low 5-HT levels in the brain, corresponding to a decrease in the activity of the serotonergic system, impair emotionality. Moreover, people with a high level of expression of the 5-HT breakdown enzyme monoamine oxidase-A (MAO-A) are less likely to develop post-traumatic stress disorders [7]. According to the literature, stress exposure increases the concentration of 5-HT and its metabolites in some brain regions. In addition, stress causes changes in brain areas that serve as targets for serotonergic neurons. Space-restriction stress caused an increase in 5-HT metabolism and reduced the activity of 5-HT_{1A} receptors in rat hippocampus, which the present authors explain by a stress-dependent increase in the level of glucocorticoids that regulate the transcription of many genes [8]. Repeated forced swimming caused an increase in 5-HT levels in the rat striatum [10]. However, according to our data, the delayed effects of stress on the serotonergic system in the striatum include a change in the concentration of not the mediator itself but its metabolite, 5-HIAA, which may be associated with an increase in 5-HT transporter activity. This assumption requires direct experimental verification.

CONCLUSION

In this study, changes in the levels of monoamines and their metabolites in the prefrontal cortex, striatum, and ventral region of the tegmental

area were registered on days 7 and 14 after the predator presentation. On day 3 after stress exposure, no significant changes in the parameters of the metabolism of the studied mediators were found. This proves that changes in the state of monoaminergic systems after the presentation of a predator develop gradually, reflecting the delayed development of a depressive-like state.

In the ventral tegmental area, an increase in DA activity and 5-HT systems was observed on day 7 after the stress exposure. Opposite and later changes were noted in the striatum and prefrontal cortex, namely, a decrease in the activity of the DA and 5-HT systems on day 14 after the predator presentation. The effect of acute predator presentation stress on the state of monoaminergic systems is possibly associated with the course of an initial adaptive reaction, characterized by the activation of brainstem structures, and subsequent disadaptation, namely, a decrease in the activity of telencephalon structures, revealing the development of post-traumatic stress disorder.

REFERENCES

1. Pertsov SS, Sudakov KV, Koplik EV, et al. Catecholamines in the adrenals of August and Wistar rats with acute emotional stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1997;123(6):645–648. (In Russ.)
2. Pshennikova MG. Role of genetic peculiarities in resistance of the body to detrimental impacts and protective effects of adaptation. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2011;(4):7–16. (In Russ.)
3. Tsikunov SG, Pshenichnaya AG, Klyuyeva NN, et al. Vital stress causes long-term disorders of behavior and lipid metabolism in female rats. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2016;(4):32–41. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF14432-41
4. Shabanov PD, Lebedev AA, Morozov VI. The role of ghrelin in the control of emotional, exploratory, and motor behavior in experimental PTSD. *Medicobiological and socio-psychological problems of safety in emergency situations*. 2018;(1):65–74. (In Russ.) DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74
5. Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, et al. Differential effect of stress on *in vivo* dopamine release in striatum, nucleus accumbens and medial frontal cortex. *J Neurochem*. 1989;52:1655–1658. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb09224.x
6. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1091–1120. DOI: 10.1177/0269881117725915
7. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism

- in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301:386–389. DOI: 10.1126/science.1083968
8. Datson NA, van der Perk J, de Kloet ER, et al. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. *Eur J Neurosci*. 2001;14:675–689. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01685.x
9. Imperato A, Cabib S, Puglisi-Allegra S. Repeated stressful experiences differently affect the time-dependent responses of the mesolimbic dopamine system to the stressor. *Brain Res*. 1993;60:333–336. DOI: 10.1016/0006-8993(93)91732-8
10. Kirby LG, Lucki I. The effect of repeated exposure to forced swimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine in the rat. *Stress*. 1998;2:251–263. DOI: 10.3109/10253899809167289
11. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialog. Clinical Neurosci*. 2006;8(4):367–381. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen
12. Mijster MJ, Isovich E, Fuchs E. Chronic psychosocial stress alters the density of dopamine D2-like binding sites. *Soc Neurosci Abstr*. 1998;24:277.
13. Mora F, Segovia G, Del Arco A, et al. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Res*. 2012;1476:71–85. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.12.049
14. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 4th Edition. Cambridge. Cambridge Univer Press. 2013.
15. Spilewoy C, Roubert C, Hamon M, et al. Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. *Behav Pharmacol*. 2000;11:279–290. DOI: 10.1097/00008877-200006000-00011
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Морозов В.И. Роль грелина в контроле эмоционального, исследовательского и двигательного поведения при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 1. С. 65–74. DOI: 10.25016/2541-7487-2018-0-1-65-74
5. Abercrombie E.D., Keefe K.A., DiFrischia D.S., et al. Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens and medial frontal cortex // *J Neurochem*. 1989. Vol. 52. P. 1655–1658. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1989.tb09224.x
6. Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors // *J Psychopharmacol*. 2017. Vol. 31, No. 9. P. 1091–1120. DOI: 10.1177/0269881117725915
7. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. 2003. Vol. 301. P. 386–389. DOI: 10.1126/science.1083968
8. Datson N.A., van der Perk J., de Kloet E.R., et al. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression // *Eur J Neurosci*. 2001. Vol. 14. P. 675–689. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01685.x
9. Imperato A., Cabib S., Puglisi-Allegra S. Repeated stressful experiences differently affect the time-dependent responses of the mesolimbic dopamine system to the stressor // *Brain Res*. 1993. Vol. 60. P. 333–336. DOI: 10.1016/0006-8993(93)91732-8
10. Kirby L.G., Lucki I. The effect of repeated exposure to forced swimming on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine in the rat // *Stress*. 1998. Vol. 2. P. 251–263. DOI: 10.3109/10253899809167289
11. McEwen B.S. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialog // Clinical Neurosci*. 2006. Vol. 8, No. 4. P. 367–381. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen
12. Mijster M.J., Isovich E., Fuchs E. Chronic psychosocial stress alters the density of dopamine D2-like binding sites // *Soc Neurosci Abstr*. 1998. Vol. 24. P. 277.
13. Mora F., Segovia G., Del Arco A., et al. Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration // *Brain Res*. 2012 Vol. 1476. P. 71–85. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.12.049
14. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 4th Edition. Cambridge. Cambridge University Press. 2013.
15. Spilewoy C., Roubert C., Hamon M., et al. Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice // *Behav Pharmacol*. 2000. Vol. 11. P. 279–290. DOI: 10.1097/00008877-200006000-00011

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перцов С.С., Судаков К.В., Коплик Е.В., и др. Влияние острого эмоционального стресса на содержание адреналина, норадреналина и дофамина в надпочечниках крыс Август и Вистар // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997. Т. 123, № 6. С. 645–648.
2. Пшенникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 4. С. 7–16.
3. Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Ключева Н.Н., и др. Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14, № 4. С. 32–41. DOI: 10.17816/RCF14432-41

◆ Information about the authors

Eugenii R. Bychkov – MD, PhD, Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Compounds, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bychkov@mail.ru

Inessa V. Karpova – PhD (Physiology), Senior Researcher, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: inessa.karpova@gmail.com

Sergey G. Tsikunov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychophysiology of Emotions, I.P. Pavlov Physiological Department, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>; e-mail: secikunov@yandex.ru

Darya V. Krytskaya – Postgraduate Student, I.P. Pavlov Physiological Department, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6188-0318>; e-mail: darya_uladzimirawna@mail.ru

Andrei A. Lebedev – Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Ilya Yu. Tissen – PhD (Physiology), Senior Researcher, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: iljatis@mail.ru

Sarng Sanalovich Pyurveev – Postgraduate Student (Pharmacology), Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Assistant Professor, Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.purveev@gmail.com

Petr D. Shabanov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru

◆ Информация об авторах

Евгений Рудольфович Бычков – канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bychkov@mail.ru

Инесса Владимировна Карпова – канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: inessa.karpova@gmail.com

Сергей Георгиевич Цикунов – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией психофизиологии эмоций Физиологического отдела им. И.П. Павлова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>; e-mail: secikunov@yandex.ru

Дарья Владимировна Крицкая – аспирант физиологического отдела им. И.П. Павлова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6188-0318>; e-mail: darya_uladzimirawna@mail.ru

Андрей Андреевич Лебедев – д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Илья Юрьевич Тиссен – канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: iljatis@mail.ru.

Сарнг Саналович Пюрвеев – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.purveev@gmail.com

Петр Дмитриевич Шабанов – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: pdshabanov@mail.ru

ДИНАМИКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ СТАФИЛОКОККОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

© Д.П. Гладин¹, Н.С. Козлова², А.М. Королук¹, Н.Е. Баранцевич³, И.А. Баранов², А.Р. Хайруллина¹, Е.П. Баранцевич³

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

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Гладин Д.П., Козлова Н.С., Королук А.М., Баранцевич Н.Е., Баранов И.А., Хайруллина А.Р., Баранцевич Е.П. Динамика антибиотикорезистентности стафилококков в многопрофильном стационаре // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 43–53. <https://doi.org/10.17816/PED12643-53>

Поступила: 18.10.2021

Одобрена: 17.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Актуальность. Стафилококки продолжают оставаться ведущими возбудителями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и изучение их антибиотикорезистентности по-прежнему актуально.

Цель – изучение антибиотикорезистентности госпитальных штаммов стафилококков в динамике.

Материалы и методы. Методом серийных микроразведений проведено определение чувствительности 554 штаммов стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного стационара, к 16 антимикробным препаратам.

Результаты. Среди стафилококков в стационаре преобладали антибиотикорезистентные культуры (85,4 %). Удельный вес метициллинрезистентных и полирезистентных штаммов был в пять раз выше (75,2 и 74,1 % соответственно) у коагулазонегативных стафилококков, чем у *Staphylococcus aureus* (14,2 и 15,4 %). Выявлено снижение удельного веса метициллин- и полирезистентных штаммов *S. aureus* в 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. в полтора раза и увеличение доли метициллинрезистентных изолятов коагулазонегативных стафилококков на 50 %. В целом метициллинрезистентные культуры составили почти половину общего числа выделенных штаммов (48,7 %). Наибольшую активность в отношении стафилококков проявляли ванкомицин, даптомицин и тигециклин, а в отношении *S. aureus* еще и линезолид, к которым были чувствительны все выделенные культуры. Высокую активность в отношении *S. aureus* сохраняли также амикацин, фузидин, рифампицин и сульфаметоксазол/триметоприм. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) препаратов для стафилококков варьировали в широких интервалах от 0,06 до ≥ 128 мг/л, при этом МИК₅₀ и МИК₉₀ большинства изученных препаратов в отношении *Staphylococcus epidermidis* были значительно выше по сравнению с *S. aureus*.

Заключение. Вариабельность устойчивости стафилококков к антимикробным препаратам в многопрофильном стационаре подтверждает необходимость проведения постоянного мониторинга их антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: стафилококки; MRSA; MRSE; антибиотикорезистентность; метициллинрезистентность.

DYNAMICS OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN NOSOCOMIAL STAPHYLOCOCCI FROM MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

© Dmitry P. Gladin¹, Nadezhda S. Kozlova², Alexander M. Korolyuk¹, Natalia E. Barantsevich³, Ilya A. Baranov², Alina R. Khairullina¹, Elena P. Barantsevich³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gladin DP, Kozlova NS, Korolyuk AM, Barantsevich NE, Baranov IA, Khairullina AR, Barantsevich EP. Dynamics of resistance to antibiotics in nosocomial staphylococci from multidisciplinary hospital. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):43-53. <https://doi.org/10.17816/PED12643-53>

Received: 18.10.2021

Revised: 17.11.2021

Accepted: 29.12.2021

Background. Staphylococci are still the leading causative agents of infections associated with healthcare, and the study of their antibiotic resistance is still relevant.

Aim. The research is aimed at study of antibiotic resistance of hospital strains of staphylococci in dynamics.

Materials and methods. Susceptibility to 16 antimicrobial agents was studied in 554 *Staphylococcus* strains, isolated from patients in a multidisciplinary medical centre. The method of serial microdilutions was used.

Results. Antibiotic-resistant strains prevailed (85.4%). Methicillin-resistance and multy-resistance were found to be more typical for coagulase-negative strains – 75.2% and 74.1% respectively, than for *Staphylococcus aureus* – 14.2% and 15.4% respectively. Methicillin-resistance and poly-resistance in *S. aureus* was found to decrease – it was 11.1% and 12.8% in 2015–2016 (17.1% and 17.9% respectively in 2011–2012). On the contrary, methicillin-resistance in coagulase-negative staphylococci strains during the same period increased 1.5 times. Totally, methicillin-resistant strains composed a half of the isolates – 48.7%. The studied *Staphylococcus* strains were susceptible to vancomycin, daptomycin, tigecycline. Resistance to linezolid and amikacin was 2.2% and 2.7% respectively. *S. aureus* strains were all susceptible to linezolid, fusidic acid, rifampicin, trimethoprim-sulfamethoxazole. Minimum inhibitory concentrations (MIC) of antibiotics for staphylococci varied in wide ranges from 0.06 to ≥ 128 mg/L. For *S. aureus* and *S. epidermidis*, the MIC₅₀ and MIC₉₀ of only five drugs (benzylpenicillin, tigecycline, vancomycin, linezolid, and daptomycin) were the same, while the MIC₅₀ and MIC₉₀ of most of the other studied drugs against *S. epidermidis* were significantly higher compared to *S. aureus*.

Conclusion. The variability of resistance of staphylococci to antimicrobial drugs in a multidisciplinary hospital confirms the need for continuous monitoring of their antibiotic resistance.

Keywords: staphylococci; MRSA; MRSE; resistance to antibiotics; methicillin resistance.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Успехи медицины последних десятилетий привели к появлению и развитию определенных тенденций в госпитальном секторе. Прежде всего, это широкое использование целого ряда медицинских девайсов, таких как искусственные суставы, протезы, сердечные клапаны, венозные катетеры, сосуды и т. п., а также увеличение в стационарах числа тяжелых и иммунокомпрометированных пациентов, для предупреждения инфицирования и лечения которых часто применяются различные антимикробные препараты (АМП) широкого спектра действия [8, 9, 13]. Все это приводит к селекции устойчивых к антибиотикам и дезинфектантам штаммов условно-патогенных бактерий, вызывающих в стационарах нозокомиальные, прежде всего гнойно-септические, инфекции различной локализации [8, 10, 12]. Среди таких возбудителей важное место занимают стафилококки, прежде всего *Staphylococcus aureus* [2, 7, 12, 14]. В России в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков частота выделения *S. aureus* составляет 75 % среди всех грамположительных возбудителей [10, 12]. В отличие от внебольничных штаммов более половины госпитальных изолятов *S. aureus* являются метициллинрезистентными (MRSA) [4, 7, 14] с одновременной устойчивостью к нескольким АМП разными механизмами действия. Такие штаммы являются ведущими возбудителями инфекций хирургической раны, госпитальной пневмонии и бактериемии в стационарах [8–10].

Кроме этого, в развитии госпитальных инфекций увеличивается этиологическая роль коагулазоотрицательных стафилококков (KOC), 60–90 % клинических изолятов которых относятся к виду *Staphylococcus epidermidis* [4, 7, 11]. Для KOC, особенно *S. epidermidis*, характерна повышенная

способность к адгезии к биотическим и абиотическим поверхностям, что позволяет им образовывать биопленки на поверхности медицинских девайсов и вызывать развитие эндокардитов, катетер-ассоциированных инфекций, воспалительных процессов в области протезов сердечных клапанов и суставов и т. п. [1, 5, 8, 9].

Превалированию *S. epidermidis* в больничной среде могут способствовать конкурентные преимущества последнего, позволяющие ему блокировать с помощью синтезируемых аутоиндукторов токсинобразование у большинства штаммов *S. aureus*, в то время как вещества, продуцируемые *S. aureus*, не препятствуют пролиферации *S. epidermidis* [5]. Помимо этого, способность к формированию биопленки приводит к увеличению в ее составе устойчивости к различным АМП, прежде всего ванкомицину, который отличается низкой диффузионной способностью и слабо проникает вглубь биопленки, а также появлению штаммов *S. epidermidis*, толерантных к ванкомицину [3, 8, 9, 18].

В ряде исследований отмечается также, что для штаммов MRSA характерно определенное снижение вирулентности, показанное в модели сепсиса на мышах, которое может быть связано с тем, что модификация клеточной стенки, характерная для метициллинрезистентности, влияет на систему *agr quorum-sensing* и приводит к уменьшению экспрессии цитолизина [15]. (*Agr* — *accessory gene regulator* — система регуляции аксессуарного гена для контроля экспрессии генов, ответственных за формирование микробной биопленки и некоторых факторов вирулентности, в частности, гемолизина и других цитолизина.) Возможно, именно это снижает активность распространения MRSA во внебольничных условиях. Антибиотикорезистентность госпитальных изолятов KOC характеризуется пре-

валированием метициллин- и полирезистентных штаммов, а *S. epidermidis* служит резервуаром генов резистентности, таких как *SCCmec*, который может передаваться *S. aureus* и приводить к увеличению вирулентности как госпитальных, так и community-associated MRSA (CA-MRSA) [18]. Бытовой или CA-MRSA метициллинрезистентный стафилококк имеет *mecA*-резистентный ген 4-го и 5-го типов в хромосоме в отличие от внутрибольничного метициллинрезистентного стафилококка, у которого этот ген 1–3-го типов. По мнению некоторых авторов, устойчивость коагулазонегативных стафилококков, выделенных от пациента, к шести АМП и более может являться предиктором возникновения у него в дальнейшем бактериемии и сепсиса [19]. Учитывая высокий уровень резистентности стафилококков в госпитальных условиях к антимикробным препаратам разного механизма действия и его выраженную вариабельность в зависимости от географического расположения и времени изоляции [5, 14], очень важным представляется изучение антибиотикорезистентности этих микроорганизмов, особенно выделенных в многопрофильных стационарах, в динамике, что и стало целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2011–2012 и 2015–2016 гг. в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга при обследовании больных гнойно-септическими инфекциями из различного материала, включая пробы из стерильных и нестерильных локусов с признаками инфекции и колонизации, были выделены 554 штамма стафилококков, в том числе 240 культур *S. aureus*, 260 штаммов *S. epidermidis* и 54 культуры других коагулазонегативных стафилококков (табл. 1). Почти половина культур стафилококков была выделена

из крови и венозных катетеров (46,6 %), в три раза меньшее количество — из дыхательной системы (14,6 %), ран (14,3 %) и мочевыделительной системы (9,4 %).

Идентификация этиологически значимых микроорганизмов осуществлялась фенотипически, а также по последовательности первых 500 пар нуклеотидов гена 16S РНК [6]. Определение чувствительности выделенных чистых культур стафилококков к антибиотикам проводилось методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона с диапазоном концентраций от 0,015 до 128 мкг/мл [12].

Была определена чувствительность всех штаммов к 16 антибактериальным препаратам: пенициллину (Pn), оксациллину (Ox), ципрофлоксацину (Cip), моксифлоксацину (Mox), доксициклину (Dx), гентамицину (Gm), амикацину (Ak), кларитромицину (Clr), клиндамицину (Cld), фузидину (Fz), рифампицину (Rif), ванкомицину (Van), тигециклину (Tig), даптомицину (Dpt), линезолиду (Ln), сульфаметоксазолу/триметоприму (Stri). При оценке чувствительности стафилококков к антибиотикам вместо метициллина за счет большей стабильности при хранении использовали оксациллин, в этом случае термин «оксациллинрезистентность» является полным синонимом метициллинрезистентности. Был использован референтный штамм *S. aureus* ATCC 29213. Определение категорий чувствительности на основании полученных минимальных ингибирующих концентраций (МИК) проводили в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к противомикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2017) [17]. При отсутствии критериев оценки чувствительности к определенному АМП использовали критерии CLSI [16].

Таблица 1 / Table 1

Видовой состав стафилококков, выделенных в многопрофильном стационаре
Species of staphylococci isolated in multidisciplinary hospital

Виды / Species	Число штаммов / Number of strains		
	2011–2012 гг.	2015–2016 гг.	всего / total
<i>Staphylococcus aureus</i>	123	117	240
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	158	102	260
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	20	23
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	21	23
<i>Staphylococcus warneri</i>	3	1	4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3	–	3
<i>Staphylococcus simulans</i>	–	1	1
Всего / Total	292	262	554

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стафилококки в многопрофильном стационаре были представлены семью видами, среди которых преобладали *S. epidermidis* (47,2 %) и *S. aureus* (43,1 %). Реже встречались другие коагулазоотрицательные стафилококки. Так, удельный вес *S. hominis* и *S. haemoliticus* составил по 4,1 %, *S. warneri*, *S. saprophyticus* и *S. simulans* были представлены единичными штаммами (0,7, 0,5 и 0,2 % соответственно). В 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. в стационаре снизился удельный вес *S. epidermidis* (39,8 и 54,1 %) и увеличилась доля *S. hominis* и *S. haemoliticus* (7,8 и 0,7 %, 7,4 и 0,1 % соответственно). Удельный вес стафилококков других видов остался практически прежним, для *S. aureus* — 44,2 и 42,1 % соответственно. Интересно отметить, что в стационарах Российской Федерации, по данным исследования МАРАФОН [7], доля *S. aureus* среди возбудителей внутрибольничных инфекций в 2013–2014 гг. снизилась в полтора раза по сравнению с 2011–2012 гг. (11,0 и 16,7 %).

Удельный вес стафилококков, выделенных из крови (рис. 1), в 2015–2016 гг. (46,8 %) вырос по сравнению с 2011–2012 гг. (35,1 %) почти в полтора раза, доля штаммов, выделенных из мочевыделительной системы, напротив, снизилась более чем на 50 % (9,3 и 14,4 %). Интересно отметить, что среди стафилококков, выделенных с катетеров и клапанов, 82,6 % составили коагулазонегативные стафилококки с безусловным преобладанием *S. epidermidis* (64,7 %), что подтверждает данные об их преимущественном распространении при катетер-ассоциированных инфекциях [5].

Большая часть изученных культур (85,4 %) оказалась устойчива хотя бы к одному антибактериальному препарату, удельный вес таких штаммов

был выше среди коагулазоотрицательных стафилококков (92,3 % для *S. epidermidis* и 92,6 % для других КОС), чем среди *S. aureus* (76,2 %).

Среди стафилококков преобладали культуры (рис. 2), устойчивые к пенициллину (80,3 %). Около половины штаммов были резистентны к оксациллину (48,7 %), кларитромицину (46,0 %), ципрофлоксацину (42,1 %) и моксифлоксацину (39,0 %). Активность моксифлоксацина в отношении стафилококков была лишь немного выше, чем ципрофлоксацина, что может быть связано с активным применением этого препарата в стационаре.

Удельный вес метициллинрезистентных культур среди *S. aureus*, *S. epidermidis* (MRSE) и других видов коагулазонегативных стафилококков представлен на рис. 3. Число таких штаммов среди коагулазонегативных стафилококков (75,2 %) в пять раз больше, чем среди *S. aureus* (14,2 %). В целом метициллинрезистентные культуры составили почти половину от общего числа выделенных штаммов. Отчетливо заметно снижение удельного веса метициллинрезистентных штаммов среди золотистого стафилококка в 2015–2016 гг. (11,1 %) по сравнению с 2011–2012 гг. (17,1 %) более чем в полтора раза. Аналогичные данные получены в исследовании МАРАФОН [7], анализ динамики удельного веса MRSA в стационарах России показал, что доля последнего постепенно увеличивалась с 33,4 % в 2001–2002 гг. до 54,4 % в 2006–2008 гг. и 66,9 % в 2011–2012 гг., а затем резко уменьшилась до 24,9 % в 2013–2014 гг.

В Европе удельный вес MRSA в целом снизился гораздо меньше (с 18,8 % в 2012 г. до 16,8 % в 2015 г.) и составил в 2015 г. от 0 до 57,2 % в разных странах, при этом его доля сильно зависела от географического расположения и была

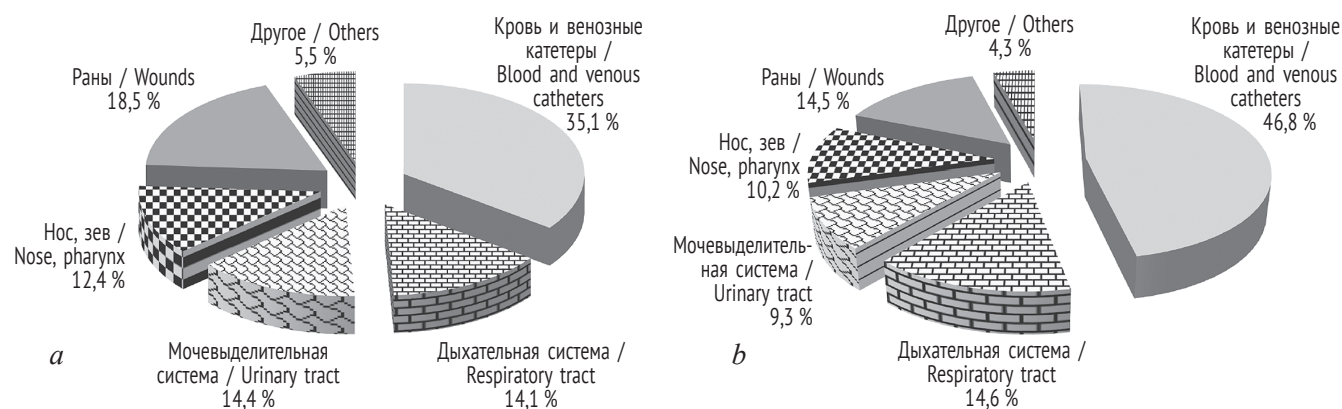


Рис. 1. Динамика удельного веса стафилококков, выделенных из разного материала от больных: а – 2011–2012 гг., б – 2015–2016 гг.

Fig. 1. Dynamics of the proportion of staphylococci isolated from various materials from patients: а – 2011–2012, б – 2015–2016

гораздо меньше в северных и значительно больше в южных и юго-восточных странах [14]. В то же время в Европе увеличивается удельный вес MRSA, вызывающих внебольничные заболевания, что говорит о проникновении и распространении госпитальных клонов во внебольничных условиях [14]. Обратная картина выявлена в нашем исследовании в отношении КОС, доля метициллинрезистентных изолятов которых увеличилась в 2015–2016 гг. в полтора раза, при этом как для *S. epidermidis*, так и для других видов КОС. Очевидно, что высокая частота встречаемости таких культур среди стафилококков ведет к сужению списка антибактериальных препаратов, используемых для лечения вызываемых ими инфекций.

Распределение среди метициллинрезистентных (MRSA) и метициллинчувствительных (MSSA) *S. aureus*, а также среди метициллинрезистентных (MRCNS) и метициллинчувствительных (MSCNS) коагулазонегативных стафилококков показывает, что наибольшее распространение в стационаре получили MRCNS, удельный вес которых в 2015–2016 гг. увеличился за счет MSCNS, доля MRSA и MSSA при этом изменилась незначительно (рис. 4).

Несколько реже выявлялись среди стафилококков культуры, устойчивые к сульфаметоксазолу/триметоприму (34,8 %) и гентамицину (31,2 %), еще реже — к клиндамицину (18,1 %), доксициклину (10,5 %), рифампицину (7,2 %) и фузидину (5,6 %). При этом сульфаметоксазол/триметоприм и рифампицин продемонстрировали *in vitro* высокую активность в отношении *S. aureus*, только 4 (1,7 %) и 2 (0,8 %) штамма которого соответственно оказались устойчивыми к этим препаратам. Была выявлена только одна культура *S. aureus*, устойчивая к фузидину. Редко встречались штаммы, резистентные к амикацину (2,7 %) и линезолиду (2,2 %), при этом все изученные культуры *S. aureus* были чувствительны к последнему.

Наибольшую активность в отношении стафилококков в нашем исследовании показали тигециклин, ванкомицин и даптомицин, к которым не было выявлено ни одного устойчивого штамма.

При сравнении чувствительности к отдельным препаратам *S. aureus* и *S. epidermidis* выявлено, что устойчивость ко всем изученным антибактериальным препаратам оказалась значительно выше у *S. epidermidis*. Исключение составил только амикацин, удельный вес резистентных штаммов к которому был одинаков у *S. aureus* (2,9 %) и *S. epidermidis* (3,1 %). Значительно выше, чем у *S. aureus*, была антибиотикорезистентность и других КОС.

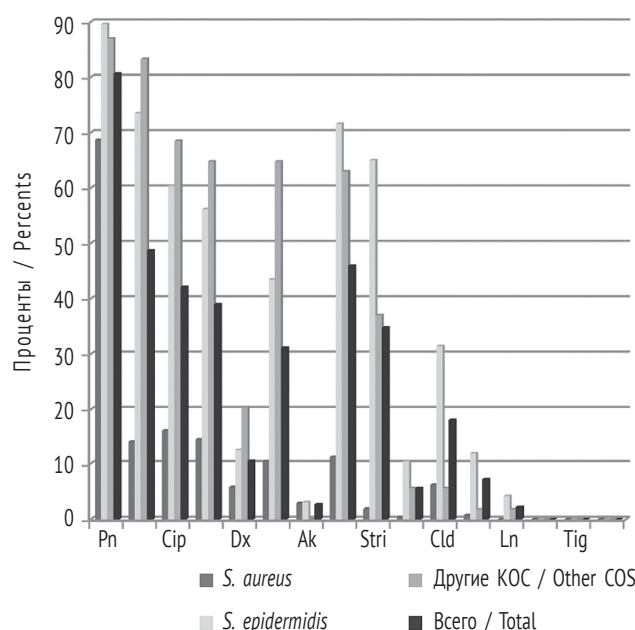


Рис. 2. Устойчивость стафилококков к отдельным антибактериальным препаратам. Pn — пенициллин, Cip — ципрофлоксацин, Dx — доксициклин, Ak — амикацин, Stri — сульфаметоксазол/триметоприм, Cld — клиндамицин, Ln — линезолид, Tig — тигециклин. КОС — коагулазоотрицательные стафилококки

Fig. 2. Resistance of staphylococci to different antibiotics. Pn — penicillin, Cip — ciprofloxacin, Dx — doxycycline, Ak — amikacin, Stri — sulfamethoxazole/trimethoprim, Cld — clindamycin, Ln — linezolid, Tig — tigecycline. CNS — coagulase-negative staphylococci

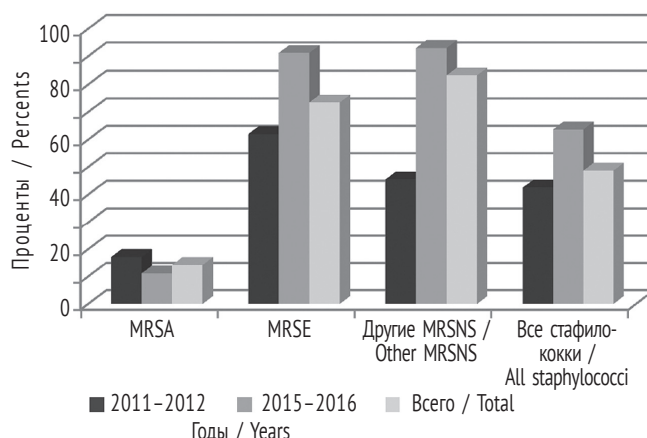


Рис. 3. Динамика удельного веса метициллинрезистентных штаммов стафилококков в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 3. Dynamics of the share of methicillin-resistant strains of staphylococci in 2011–2012 and 2015–2016

Выявлены отличия в удельном весе устойчивых к отдельным АМП штаммов стафилококков в стационаре в изученные промежутки времени: увеличилась доля изолятов, резистентных к пенициллину, оксациллину, гентамицину, клиндамицину

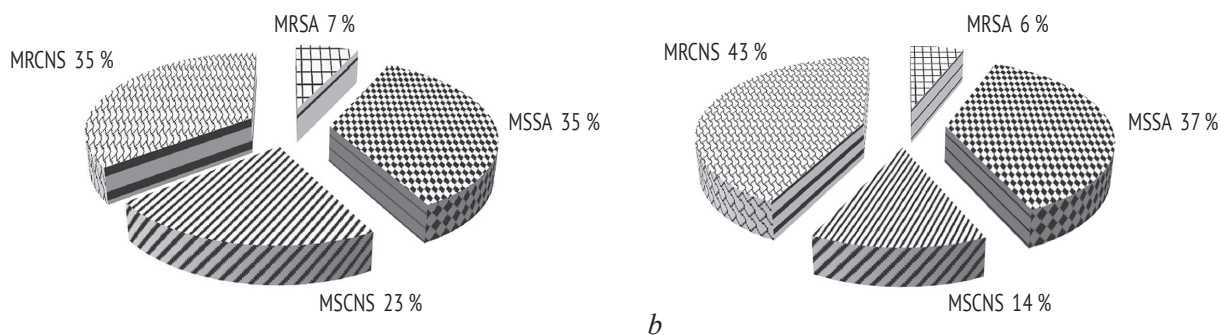


Рис. 4. Удельный вес метициллинрезистентных (MRSA), метициллинчувствительных (MSSA) *S. aureus*, метициллинчувствительных коагулазонегативных (MSCNS) и метициллинрезистентных коагулазонегативных (MRCNS) среди стафилококков: *a* – 2011–2012 гг., *b* – 2015–2016 гг.

Fig. 4. The proportions of MRSA, MSSA, MSCNS and MRCNS among staphylococci: *a* – 2011–2012, *b* – 2015–2016

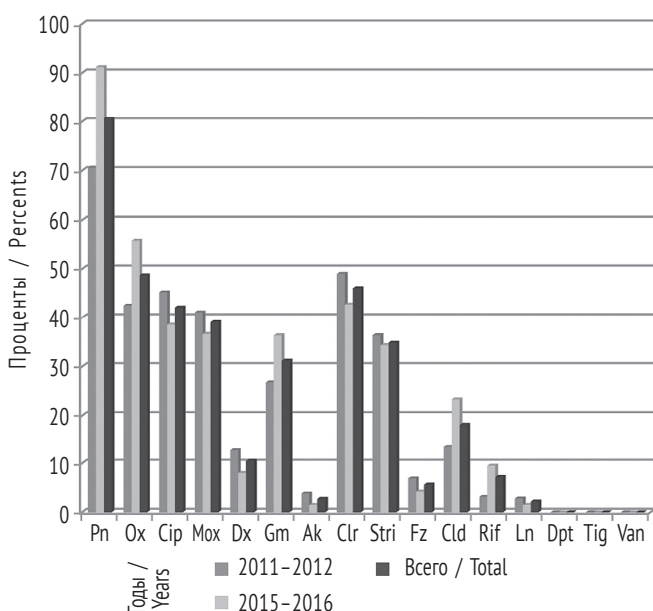


Рис. 5. Динамика устойчивости стафилококков к антимикробным препаратам в 2011–2012 и 2015–2016 гг. Здесь и на рис. 6–8: Pn – пенициллин, Ox – оксациллин, Cip – ципрофлоксацин, Mox – моксифлоксацин, Dx – доксициклин, Gm – гентамицин, Ak – амикацин, Clr – кларитромицин, Stri – сульфаметоксазол/триметоприм, Fz – фузидин, Cld – клиндамицин, Rif – рифампицин, Ln – линезолид, Dpt – даптомицин, Tig – тигециклин, Van – ванкомицин. КОС – коагулазоотрицательные стафилококки

Fig. 5. Dynamics of resistance of staphylococci to antimicrobial drugs in 2011–2012 and 2015–2016. Here and in fig. 6–8: Pn – penicillin, Ox – oxacillin, Cip – ciprofloxacin, Mox – moxifloxacin, Dx – doxycycline, Gm – gentamicin, Ak – amikacin, Clr – clarithromycin, Stri – sulfamethoxazole/trimethoprim, Fz – fusidine, Cld – clindamycin, Ln – linezolid, Tig – tigecycline, Mox – moxifloxacin, Gm – gentamicin, Clr – clarithromycin, Fz – fusidine, Rif – rifampicin, Dpt – daptomycin, Van – vancomycin. CNS – coagulase-negative staphylococci

и рифампицину, и в то же время несколько снизился удельный вес культур, устойчивых к фторхинолонам, доксициклину и кларитромицину (рис. 5), что может

быть связано с особенностями применения АМП в стационаре в указанные промежутки времени.

Большая часть культур *S. aureus* (76,2 %) оказалась устойчива хотя бы к одному препарату. Чаше встречались штаммы, устойчивые к пенициллину (68,8 %). Как уже отмечалось, доля метициллинрезистентных штаммов была небольшой и составила 14,2 %. Такая же картина наблюдалась в отношении других АМП: так, к ципрофлоксацину были резистентны всего 16,2 % культур *S. aureus*, к моксифлоксацину — 14,6 %, кларитромицину — 11,2 %, к гентамицину — 10,4 %, клиндамицину — 6,2 % и доксициклину — 5,8 %.

Наибольшую активность в отношении золотистого стафилококка проявляли амикацин (2,9 % устойчивых изолятов), сульфаметоксазол/триметоприм (1,9 %), рифампицин (0,8 %) и фузидин (0,4 %), не было выявлено штаммов, устойчивых к тигециклину, даптомицину, линезолиду и ванкомицину. Выявлена отрицательная динамика удельного веса метициллинрезистентных штаммов *S. aureus*, он снизился в 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. в полтора раза (рис. 6). Аналогичное снижение доли устойчивых культур произошло и к другим АМП — фторхинолонам, доксициклину, гентамицину, кларитромицину, сульфаметоксазолу/триметоприму и амикацину. Однако отрицательная динамика антибиотикорезистентности связана, прежде всего, со снижением распространенности в стационаре штаммов MRSA, при этом резистентность последних осталась на прежнем уровне. Одновременно увеличился удельный вес культур, устойчивых к пенициллину и клиндамицину, появились изоляты с резистентностью к рифампицину. В 2015–2016 гг. все выделенные штаммы были чувствительны к амикацину, фузидину, тигециклину, даптомицину, линезолиду и ванкомицину. В исследовании МАРАФОН, как и в проведенном нами исследовании, не было выявлено культур *S. aureus*, устойчивых к фузиди-

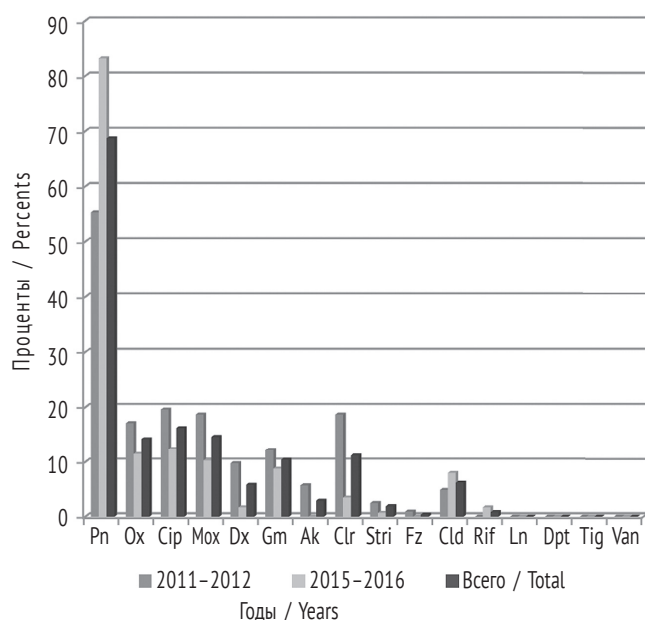


Рис. 6. Динамика устойчивости *S. aureus* к антимикробным препаратам в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 6. Dynamics of *S. aureus* resistance to antimicrobial drugs in 2011–2012 and 2015–2016

ну, тигециклину, линезолиду и ванкомицину [4]. В то же время в Европе уже регистрируются штаммы *S. aureus*, устойчивые к линезолиду [14], однако пока их удельный вес крайне незначительный (0,1 %).

Устойчивость к АМП у *S. epidermidis* была гораздо более выраженной. Подавляющая их часть была резистентна хотя бы к одному антибиотику (92,3 %). Удельный вес культур *S. epidermidis*, устойчивых к отдельным АМП, был значительно выше, чем среди *S. aureus*. Большинство изолятов было устойчиво к пенициллину (89,6 %), больше половины являлись метициллинрезистентными (73,5 %). Чаше встречались культуры, устойчивые к кларитромицину (71,6 %), сульфаметоксазолу/триметоприму (65,0 %), фторхинолонам (ципрофлоксацину — 60,4 %, моксифлоксацину — 56,2 %), гентамицину (43,5 %), клиндамицину (31,5 %). Значительно меньшая часть штаммов оказалась устойчивой к доксициклину (12,7 %), рифампицину (11,9 %) и фузидину (10,4 %). Наибольшую активность в отношении *S. epidermidis* проявляли линезолид (4,2 %), амикацин (3,1 %), а также тигециклин, даптомицин и ванкомицин, к которым были чувствительны все изученные культуры.

В отличие от *S. aureus*, удельный вес устойчивых к большинству АМП изолятов *S. epidermidis* в 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. увеличился (рис. 7). В полтора раза возросла среди них доля метициллинрезистентных изолятов и штаммов, устойчивых к амикацину, более чем в два раза — к клиндамицину и рифампицину,

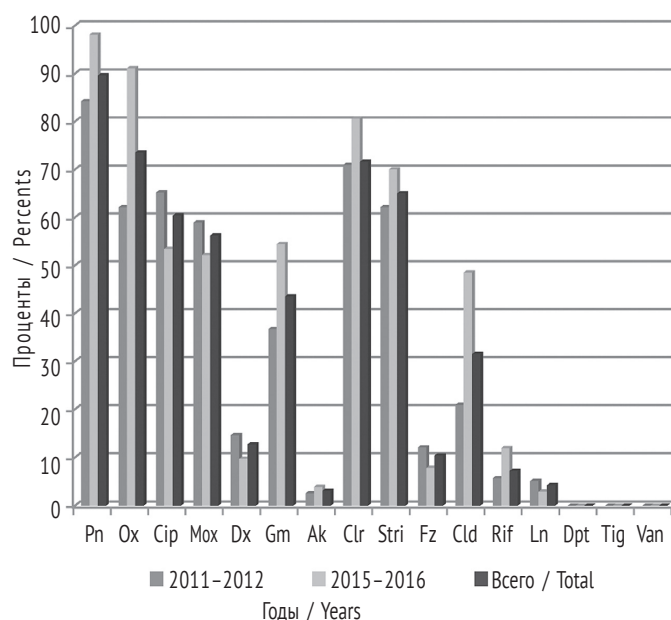


Рис. 7. Динамика устойчивости *S. epidermidis* к антимикробным препаратам в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 7. Dynamics of *S. epidermidis* resistance to antimicrobial drugs in 2011–2012 and 2015–2016

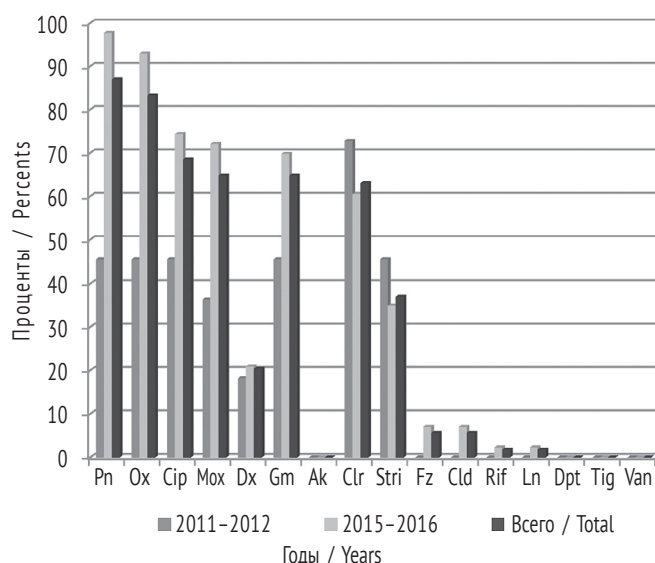


Рис. 8. Динамика устойчивости других коагулазоотрицательных стафилококков к антимикробным препаратам в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 8. Dynamics of resistance of other CNS to antimicrobial drugs in 2011–2012 and 2015–2016

в меньшей степени вырос удельный вес изолятов с резистентностью к пенициллину, гентамицину, кларитромицину, сульфаметоксазолу/триметоприму. В то же время уменьшилась доля штаммов, устойчивых к доксициклину, фузидину и линезолиду.

Устойчивость других коагулазонегативных стафилококков в стационаре также была на высоком уровне (рис. 8). Несмотря на выявленную

Таблица 2 / Table 2

Видовой состав стафилококков, выделенных в многопрофильном стационаре
Species of staphylococci isolated in multidisciplinary hospital

Антибиотик / Antibiotic	<i>S. aureus</i> , мг/л / mg/l		<i>S. epidermidis</i> , мг/л / mg/l	
	МИК ₅₀ / MIC ₅₀	МИК ₉₀ / MIC ₉₀	МИК ₅₀ / MIC ₅₀	МИК ₉₀ / MIC ₉₀
Пенициллин / Penicillin	≥128	≥128	≥128	≥128
Оксациллин / Oxacillin	0,5	≥128	≥128	≥128
Доксициклин / Doxycycline	0,25	1	2	16
Тигециклин / Tigecycline	0,125	0,5	0,125	0,5
Кларитромицин / Clarithromycin	0,125	32	64	≥128
Клиндамицин / Clindamycin	0,06	0,25	32	≥128
Сульфаметоксазол/триметоприм / Sulfamethoxazole/Trimethoprim	0,06	0,25	≥128	≥128
Ванкомицин / Vancomycin	1	1	1	1
Линезолид / Linezolid	1	2	1	2
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	0,25	32	≥128	≥128
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	0,5	64	≥128	≥128
Рифампицин / Rifampicin	0,25	0,5	0,06	64
Фузидин / Fusidin	0,06	0,25	0,125	8
Гентамицин / Gentamicin	0,5	32	64	≥128
Амикацин / Amikacin	1	2	1	8
Даптомицин / Daptomycin	0,25	1	0,5	1

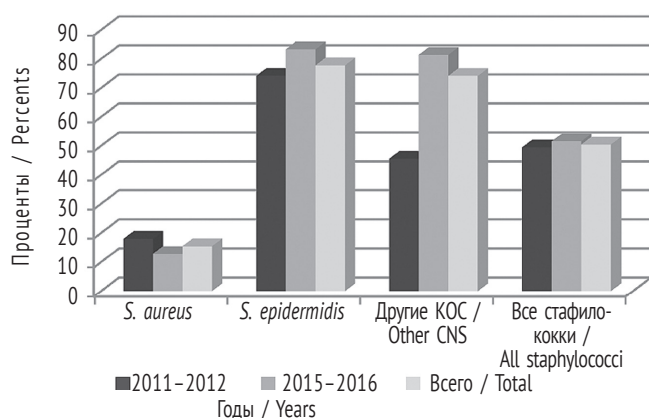


Рис. 9. Динамика удельного веса полирезистентных штаммов стафилококков в 2011–2012 и 2015–2016 гг.

Fig. 9. Dynamics of the proportions of multidrug-resistant staphylococcal strains in 2011–2012 and 2015–2016

тенденцию к увеличению удельного веса штаммов других КОС с резистентностью к большинству АМП в 2015–2016 гг. по сравнению в 2011–2012 гг. оценить достоверность различий в данном исследовании не представляется возможным ввиду ограниченного объема выборки.

Среди стафилококков в стационаре необходимо отметить высокий удельный вес полирезистентных культур (устойчивых к трем и более препаратам раз-

ного механизма действия) — 50,4 % (рис. 9). Доля таких культур среди *S. epidermidis* и других КОС была более чем в пять раз выше (77,7 и 74,1 % соответственно), чем среди *S. aureus* (15,4 %). Удельный вес полирезистентных изолятов стафилококков в 2015–2016 гг. (51,5 %) по сравнению с 2011–2012 гг. (49,4 %) практически не изменился, в то время как доля полирезистентных штаммов *S. aureus* уменьшилась в полтора раза (17,9 и 12,8 % соответственно), а удельный вес полирезистентных изолятов других КОС возрос почти вдвое (45,5 и 81,4 %). Доля таких культур среди *S. epidermidis* также увеличилась, но в меньшей степени (с 74,1 % в 2011–2012 гг. до 83,3 % в 2015–2016 гг.).

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) АМП для стафилококков варьировали в широких интервалах от 0,06 до ≥128 мг/л. МИК₅₀ и МИК₉₀ изученных АМП для штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* представлены в табл. 2. Для золотистого и эпидермального стафилококков одинаковыми оказались МИК₅₀ и МИК₉₀ только пяти АМП (пенициллина, тигециклина, ванкомицина, линезолида и даптомицина), в то время как МИК₅₀ и МИК₉₀ большинства остальных изученных препаратов в отношении *S. epidermidis* были значительно выше, по сравнению с *S. aureus*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди стафилококков, выделенных в многопрофильном стационаре, преобладали антибиотикорезистентные культуры (85,4 %), которые чаще встречались среди *S. epidermidis* (92,3 %) и других коагулазоотрицательных стафилококков (92,6 %), чем среди *S. aureus* (76,2 %). Удельный вес метициллинрезистентных и полирезистентных штаммов был в пять раз выше у *S. epidermidis* (73,5 и 77,7 % соответственно) и всех КОС (75,2 и 74,1 % соответственно) по сравнению с *S. aureus* (14,2 и 15,4 %). Была выявлена динамика антибиотикорезистентности стафилококков в стационаре — отрицательная для *S. aureus* (уменьшение в 2015–2016 гг. по сравнению с 2011–2012 гг. в полтора раза доли метициллинрезистентных и полирезистентных изолятов) и положительная для коагулазоотрицательных стафилококков (увеличение удельного веса таких культур почти на 50 %). Уменьшение доли резистентных к ряду отдельных АМП культур *S. aureus* вызвано снижением частоты распространения среди них штаммов MRSA. Наибольшую активность в отношении стафилококков проявляли ванкомицин, даптомицин и тигециклин, к которым были чувствительны все изученные культуры. Из остальных АМП наибольшей активностью обладали линезолид и амикацин, к которым было выявлено всего 2,2 и 2,7 % устойчивых штаммов соответственно. Все штаммы *S. aureus* были чувствительны к линезолиду, высокую активность по отношению к ним сохраняли также фузидин, сульфаметоксазол/триметоприм и рифампицин. Вариабельность устойчивости стафилококков к антимикробным препаратам подтверждает необходимость проведения постоянного мониторинга их антибиотикорезистентности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В. В., Алипов А. Н., Андреев В. А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

2. Гладин Д.П., Хайруллина А.Р., Королюк А.М., и др. Видовой состав и чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного детского стационара Санкт-Петербурга // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 15–25. DOI: 10.17816/PED12415-25
3. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., и др. Справочник по лабораторным методам исследования. Москва: Питер, 2003. 733 с.
4. Козлова Н.С., Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Гоик В.Г. Антибиотикорезистентность стафилококков, выделенных из крови // Научное обозрение. 2014. № 3. С. 184–190.
5. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е. Иванова Л.В., и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, циркулирующих в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микологии. 2015. Т. 17, № 4. С. 58–62.
6. Пестова Н.Е., Баранцевич Е.П., Рыбкова Н.С., и др. Изучение эффективности применения метода секвенирования ДНК по фрагменту гена 16s рРНК для идентификации микроорганизмов // Профилактическая и клиническая медицина. 2011. № 4. С. 54–55.
7. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 1. С. 57–62.
8. Руководство по медицинской микробиологии. Кн. III, Т. 1. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика / под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой. Москва: БИНОМ, 2013. 752 с.
9. Сбойчаков В.Б., Москалев А.В., Андреев В.А., и др. Медицинская микробиология. Санкт-Петербург: ВМедА, 2017. 448 с.
10. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А., и др. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 1. С. 9–14.
11. Степанов А.С., Васильева Н.В. Оценка распространенности механизмов устойчивости *Staphylococcus spp.* среди изолятов, выделенных из клинического материала // Проблемы медицинской микологии. 2016. Т. 18, № 3. С. 45–48.
12. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. Москва: БОРГЕС, 2012. 92 с.
13. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., и др. Выбор антибактериального препарата для мест-

- ного применения при профилактике стерильной инфекции // Педиатр. 2017. Т. 8, № 2. С. 89–93. DOI: 10.17816/PED8289-93
14. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of European Antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net). 2015. Stockholm: ECDC, 2017. 120 p.
 15. Beceiro A., Tomas M., Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013. Vol. 26, No. 2. P. 185–230. DOI: 10.1128/CMR.00059-12
 16. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second information supplement. 30th edition. CLSI document M100. V.40 (1). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020. 332 p.
 17. EUCAST (2017). Guidance Document: Important considerations for breakpoint setting of antibiotic-inhibitor combinations. 2017. 4 p. Режим доступа: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Дата обращения: 01.10.2021.
 18. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* the “accidental” pathogen // *Nat Rev Microbiol.* 2009. Vol. 7, No. 8. P. 555–567. DOI: 10.1038/nrmicro2182
 19. Raad I., Alrahwani A., Rolston K. *Staphylococcus epidermidis*: emerging resistance and need for alternative agents // *Clin Infect Dis.* 1998. Vol. 26, No. 5. P. 1182–1187. DOI: 10.1086/520285
 7. Romanov AV, Dekhnich AV, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial staphylococcus aureus isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “marathon” 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(1):57–62.
 8. Рукководство по медитинской микробиологии. Кн. III, Т. 1. Opportunisticheskie infektsii: vzbuditeli i etiologicheskaya diagnostika. Labinskoy AS, Kostyukovoy NN, eds. Moscow: BINOM; 2013. 752 p.
 9. Sbojchakov VB, Moskalev AV, Andreev VA, et al. Meditsinskaya mikrobiologiya. Saint Petersburg: VMedA; 2017. 448 p.
 10. Svetlichnaya YuS, Kolosovskaya EN, Kaftyreva LA, et al. Microbiological monitoring in epidemiological surveillance for hospital infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2014;(1):9–14.
 11. Stepanov AS, Vasil'eva NV. Widespread of *Staphylococcus spp.* resistance mechanisms in isolates from clinical specimens. *Problems in Medical Mycology.* 2016;18(3):45–48.
 12. Strategiya i taktika primeneniya antimikrobykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii. Rossiyskie Natsional'nye Rekomendatsii. Savel'eva VS, Gel'fanda BR, Yakovleva SV, eds. Moscow: BORGES; 2012. 92 p.
 13. Shihverdiev NN, Hubulava GG, Marchenko SP, et al. Choice of local antibacterial medications for prevention of sternal infection. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2017;8(2):89–93. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8289-93
 14. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of European Antimicrobial resistance surveillance network (EARS-net). 2015. Stockholm: ECDC; 2017. 120 p.
 15. Beceiro A, Tomas M, Bou G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(2):185–230. DOI: 10.1128/CMR.00059-12
 16. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-second information supplement. 30th edition. CLSI document M100. V.40 (1). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020. 332 p.
 17. EUCAST (2017). Guidance Document: Important considerations for breakpoint setting of antibiotic-inhibitor combinations. 2017. 4 p. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 18. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* – the “accidental” pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(8):555–567. DOI: 10.1038/nrmicro2182
 19. Raad I, Alrahwani A, Rolston K. *Staphylococcus epidermidis*: emerging resistance and need for alternative agents. *Clin Infect Dis.* 1998;26(5):1182–1187. DOI: 10.1086/520285

REFERENCES

1. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. Medicinskie laboratornye tekhnologii. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)
2. Gladin DP, Hajrullina AR, Korolyuk AM, et al. Species composition and sensitivity to antibacterial drugs of staphylococci isolated from patients of a multidisciplinary children's hospital in St. Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(4):15–25. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12415-25
3. Danilova LA, Basharina OB, Krasnikova EN, et al. Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya. Moscow: Piter; 2003. 733 p. (In Russ.)
4. Kozlova NS, Barantsevich EP, Barantsevich NE, Goik VG. Antibiotic resistance of staphylococci isolated from blood. *Nauchnoe Obozrenie.* 2014;3:184–190.
5. Kozlova NS, Barantsevich NE, Ivanova LV, et al. Susceptibility to antibiotics in nosocomial staphylococci from multidisciplinary hospital. *Problems in Medical Mycology.* 2015;17(4):58–62.
6. Pestova NE, Barantsevich EP, Rybkova NS, et al. Study of the effectiveness of DNA sequencing of the 16s rRNA gene fragment for the identification of microorganisms. *Preventive and Clinical Medicine.* 2011;(4): 57–59.

◆ Информация об авторах

Дмитрий Павлович Гладин — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gladin1975@mail.ru

Надежда Сергеевна Козлова — канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской микробиологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbkns@gmail.com

Александр Михайлович Королюк — д-р мед. наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: microb3@mail.ru

Наталья Евгеньевна Баранцевич — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории внутрибольничных инфекций. ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lenabara2003@inbox.ru

Илья Андреевич Баранов — студент лечебного факультета. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vodolaz74@yandex.ru

Алина Рамилевна Хайруллина — студентка факультета «Лечебное дело». ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: alinka_1614@mail.ru

Елена Петровна Баранцевич — д-р мед. наук, профессор, заведующая Научно-исследовательской лабораторией внутрибольничных инфекций. ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lenabara2003@inbox.ru

◆ Information about the authors

Dmitry P. Gladin – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology & Immunology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gladin1975@mail.ru

Nadezhda S. Kozlova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbkns@gmail.com

Alexander M. Korolyuk – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Microbiology, Virology & Immunology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: microb3@mail.ru

Natalia E. Barantsevich – Junior Researcher, Research Laboratory of Nosocomial Infections. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lenabara2003@inbox.ru

Ilya A. Baranov – Student of faculty General Medicine. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vodolaz74@yandex.ru

Alina R. Khairullina – Student of faculty General Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alinka_1614@mail.ru

Elena P. Barantsevich – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Research Laboratory of Nosocomial Infections. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lenabara2003@inbox.ru

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯИЧНИКОВ ПОТОМСТВА ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ, КОТОРЫМ ВВОДИЛИ ЭСТРОГЕНЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

© Р.Т. Сулайманова¹, Р.М. Хайруллин¹, А.И. Лебедева², Л.И. Сулайманова³, Э.Д. Асхабова⁴

¹ Университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия;

² Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, Уфа, Россия;

³ Городская поликлиника № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

⁴ Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Для цитирования: Сулайманова Р.Т., Хайруллин Р.М., Лебедева А.И., Сулайманова Л.И., Асхабова Э.Д. Морфологические особенности яичников потомства лабораторных мышей, которым вводили эстрогены во время беременности // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 55–62. <https://doi.org/10.17816/PED12655-62>

Поступила: 12.10.2021

Одобрена: 17.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Актуальность. Вопрос о воздействии женских половых гормонов и их аналогов на человека и экспериментальных животных представляет большой интерес в медицине.

Цель работы – изучение морфологических особенностей яичников потомства лабораторных мышей при введении эстрогенов материнскому организму.

Материалы и методы. Самок лабораторных мышей после фертилизации разделили на группы: две контрольные и две экспериментальные, которым на стадии развития гестации E11.5 было выполнено внутримышечное однократное введение экспериментальных доз эстрогенов. Первой экспериментальной группе вводили синтетический препарат синестрол в виде 2 % масляного раствора в общей дозе 50 мкг/кг ($n = 5$; С-50), первой контрольной группе вводили оливковое масло в дозе 0,2 мкг/кг ($n = 5$; МО). Второй экспериментальной группе был введен 0,0005 % масляный раствор фулвестранта 0,4 мл в дозе 100 мкг/кг ($n = 5$; Ф-100), вторая контрольная группа ($n = 5$; МК) получала стерильное касторовое масло в дозе 0,8 мкг/кг.

Обсуждение. В яичниках потомства первой экспериментальной группы С-50 наблюдаются стойкие морфологические изменения: увеличение средней площади коркового вещества, уменьшение показателей площади мозгового вещества, увеличение среднего количества желтых тел, увеличение среднего количества лютеиновых клеток в желтом теле, снижение суммарного количества фолликулов и атретических тел, свидетельствующие о нарушении процесса фолликулогенеза, увеличение среднего диаметра кровеносных сосудов, демонстрирующие усиление кровообращения. При введении препарата фулвестранта в дозе 100 мкг/кг во второй экспериментальной группе Ф-100 на срезе яичников потомства рассматриваются морфологические изменения в виде увеличения средней площади коркового вещества, уменьшения средней площади мозгового вещества, склерозирования стромального компонента, сопровождающегося перестройкой сосудистой сети с признаками атрезии и кистозного перерождения фолликулярного эпителия во вторичных и третичных фолликулах.

Выводы. Полученные результаты исследования подтверждают актуальность проблемы внедрения комплексных мероприятий, направленных на лимитирование воздействия вводимых в материнский организм препаратов эстрогенового ряда в период беременности, для предотвращения неблагоприятных эффектов на развитие яичников потомства.

Ключевые слова: синестрол; фулвестрант; яичники; лабораторные мыши; потомство; пренатальное введение.

MATERNAL BODY ESTROGEN EXPOSURE INFLUENCES THE MICE OFFSPRING OVARIES' MORPHOLOGY

© Rimma T. Sulaymanova¹, Radik M. Khayrullin¹, Anna I. Lebedeva², Luisa I. Sulaymanova³, Eliza D. Askhabova⁴

¹ University "Reaviz", Saint Petersburg; Russia;

² All-Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa, Russia;

³ City Polyclinic No. 52 of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia;

⁴ O.M. Filatov Municipal Clinical Hospital No. 15 of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

For citation: Sulaymanova RT, Khayrullin RM, Lebedeva AI, Sulaymanova LI, Askhabova ED. Maternal body estrogen exposure influences the mice offspring ovaries' morphology. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):55-62. <https://doi.org/10.17816/PED12655-62>

Received: 12.10.2021

Revised: 17.11.2021

Accepted: 29.12.2021

Background. The question of the effect of female sex hormones and their analogues on humans and experimental animals is of great interest in medicine.

Aim. The aim of the work was to study the morphological features of the ovaries of the offspring of laboratory mice during the administration of estrogens to the maternal body.

Materials and methods. Female laboratory mice after fertilization were divided into groups: two control and two experimental, which at the stage of development of gestation E11.5 underwent intramuscular, single administration of experimental doses of estrogens. The first experimental group was injected with the synthetic drug synestrol in the form of a 2% oil solution at a total dose of 50 mcg / kg ($n = 5$; S-50), the first control group was injected with olive oil at a dose of 0.2 $\mu\text{m/kg}$ ($n = 5$). The second experimental group was injected with a 0.4 ml 0.0005% fulvestrant oil solution at a dose of 100 mcg/kg ($n = 5$; F-100), the second control group ($n = 5$) received sterile castor oil at a dose of 0.8 $\mu\text{m/kg}$.

Results. Persistent morphological changes are observed in the ovaries of the offspring of the first experimental group S-50: an increase in the average area of the cortical substance, a decrease in the area of the medulla, an increase in the average number of yellow bodies, an increase in the average number of luteal cells in the yellow body, a decrease in the total number of follicles and atretic bodies, indicating a violation of the folliculogenesis process, an increase in the average diameter of blood vessels demonstrating increased blood circulation. With the introduction of the drug fulvestrant 100 mcg / kg in the second experimental group F-100, morphological changes in the form of an increase in the average area of the cortical substance, a decrease in the average area of the medulla, sclerosis of the stromal component, accompanied by a restructuring of the vascular network with signs of atresia and cystic degeneration of the follicular epithelium in secondary and tertiary follicles are considered on a slice of the ovaries of the offspring.

Conclusions. The obtained results of the study confirm the urgency of the problem of implementing complex measures aimed at limiting the effects of estrogenic drugs introduced into the maternal body during pregnancy, in order to prevent adverse effects on the development of the ovaries of offspring.

Keywords: synestrol; fulvestrant; ovaries; laboratory mice; offspring; prenatal exposure.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вопрос о воздействии женских половых гормонов и их аналогов на человека и экспериментальных животных представляет большой интерес в медицине [8, 16]. Эстроген, который вырабатывают яичники, является представителем женских стероидных половых гормонов и проявляет широкий спектр физиологических функций: регуляция менструального цикла, размножения, модуляция плотности костной ткани, функций мозга и мобилизация холестерина [17]. Биологические эффекты эстрогенов передаются в основном через взаимодействие с рецепторами эстрогенов [12, 14]. Вырабатываемые яичниками стероиды необходимы для адекватного роста и развития плода и поддержания баланса многих функций во время беременности [18]. Стероидогенез увеличивается на протяжении беременности. При осложненной беременности концентрация стероидных гормонов меняется. Недостаточная или повышенная концентрация стероидных гормонов провоцирует бесплодие, синдром поликистозных яичников, выкидыш, преэклампсию, гестационный сахарный диабет и преждевременные роды [15].

Несмотря на благотворное действие эндогенного эстрогена, устойчивое воздействие экзогенного эстрогена — значимый фактор риска канцерогенеза [11] их метаболитов на молекулярно-генетическом уровне в эстроген-чувствительных тканях, в том числе и в репродуктивных органах [9, 19]. Эндокринный дисбаланс матери увеличивает вероятность патологических изменений в репродук-

тивных органах [4], костно-мышечном аппарате, иммунной и нервной системах обоих полов [13].

В настоящее время количество существующих моделей провоцирующего действия эстрогенподобных веществ на организм человека и млекопитающих незначительно. Пренатальное исследование воздействия препаратов с эстрогенной активностью, а также изучение последствий их применения на потомство является актуальной задачей исследования.

Цель работы — изучение морфологических особенностей яичников потомства лабораторных мышей после введения эстрогенов материнскому организму во время беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на половозрелых лабораторных мышах массой 19–21 г, которые были получены в «Питомнике лабораторных животных» (Республика Башкортостан, Чишминский район, с. Горный, лицензия № 99-04-000097 от 25.01.2005, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ). Условия вивария и содержание животных соответствовали «Методическим рекомендациям по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений», другим санитарным нормам и требованиям ветеринарного контроля и надзора работ с лабораторными и экспериментальными животными.

После фертилизации беременных самок лабораторных мышей разделили на группы: две контроль-

ные и две экспериментальные, которым на стадии развития гестации E11.5 было выполнено внутримышечное однократное введение экспериментальных доз эстрогенов. Расчеты эффективности доз препарата производили в соответствии с коэффициентами для перерасчета доз веществ в мкг/кг для мышей [2, 3, 5–7]. Первой экспериментальной группе вводили однократно внутримышечно синестрол в виде 2 % масляного раствора в общей дозе 50 мкг/кг ($n = 5$; С-50), первой контрольной группе вводили оливковое масло в дозе 0,2 мкг/кг ($n = 5$; МО). Второй экспериментальной группе был введен 0,0005 % масляный раствор фулвестранта 0,4 мл в дозе 100 мкг/кг ($n = 5$; Ф-100), группа контроля ($n = 5$; МК) получала стерильное касторовое масло в дозе 0,8 мкг/кг.

По достижении постнатального возраста 90 дней потомство (по пять животных, рожденных от самок каждой группы) выводили из опыта в одну и ту же фазу эстрального цикла — в фазу диэструса. Для определения фазы эстрального цикла использовали влажные мазки, окрашенные по Романовскому и критерии, предложенные М.С. Сога и соавт. [10]. Все экспериментальные манипуляции выполнены в соответствии с Женевской конвенцией (Geneva, 1990), а также Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к животным (2000). На работу получено разрешение экспертного совета по биомедицинской этике ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» (протокол № 3 от 17.03.2014).

Объектом исследований служили яичники потомства лабораторных мышей, их извлекали и фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине в течение 24 ч, подвергали стандартной гистологической обработке. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование, визуализацию и морфометрию гистологических препаратов производили с использованием инвертированного биологического микроскопа для лабораторных исследований Axioobserver со штативом D1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия), со специализированным программным обеспечением ZEN2018 (микроскоп был предоставлен лабораторией клеточных культур Центральной научной исследовательской лаборатории Башкирского государственного медицинского университета). Фотосъемку гистологических препаратов производили цифровой камерой AxioCamMRc5 (Carl Zeiss, Япония).

Были определены следующие морфометрические показатели яичников: средняя площадь поперечного среза, средняя площадь коркового, мозгового

веществ, средний диаметр кровеносных сосудов, средняя площадь желтых тел, среднее количество лютеиновых клеток в желтом теле на стандартной площади, среднее количество атретических фолликулов в яичнике на стандартной площади. Были также исследованы фолликулы на разных стадиях развития: примордиальные, первичные, вторичные, третичные на стандартной площади с дальнейшим сравнением полученных результатов с контрольной группой [1]. Всего приготовлено 97 гистологических микропрепаратов.

Статистическую обработку осуществляли с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). По каждому параметру вычисляли среднее арифметическое значение и его стандартную ошибку ($M \pm SD$). Достоверность изменений оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, различия определяли при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При однократном пренатальном введении беременным самкам лабораторных мышей на стадии гестации E11.5 препарата синестрола в виде 2 % масляного раствора в дозе 50 мкг/кг в экспериментальной группе С-50 выявило статистически значимое увеличение средней площади поперечного среза яичников по центру через мозговое вещество и средней площади коркового вещества (см. таблицу, рис. 1). Статистически значимое уменьшение средней площади мозгового вещества наблюдается в экспериментальной группе С-50 ($31,5 \pm 2,3$ мкм²), в отличие от группы контроля МО ($172,6 \pm 2,5$ мкм²). Мозговое вещество хорошо васкуляризовано, в строме яичника наблюдается статистически значимое увеличение среднего диаметра кровеносных сосудов в экспериментальной группе С-50 ($31,0 \pm 1,6$ мкм), что свидетельствует об усилении их кровоснабжения, в контрольной группе МО ($22,0 \pm 3,7$ мкм), кровеносные сосуды проходят из мозгового вещества в корковое. Соединительнотканная основа среза яичников экспериментальной группы С-50 не упорядочена, образована коллагеновыми волокнами, клетками фибробластического ряда веретенообразной формы, в срезе наблюдалось перемещение фолликулов на периферию ближе к корковому веществу, сократилось на стандартной площади количество примордиальных, вторичных, третичных фолликулов ($5,4 \pm 1,7$; $4,2 \pm 1,1$; $3,0 \pm 0,7$). Среднее количество первичных фолликулов увеличилось в группе С-50 по сравнению с группой контроля МО. Среднее количество атретических фолликулов в экспериментальной группе С-50 и в группе

контроля МО примерно одинаковое. Желтые тела покрыты соединительнотканной капсулой, от которой к центру направляются тонкие прослойки, содержащие кровеносные и лимфатические сосуды. Обнаруженные желтые тела имеют неправильную

форму. Наблюдается увеличение среднего количества желтых тел в экспериментальной группе С-50 ($4,8 \pm 1,3$), в сравнении с группой контроля МО ($2,2 \pm 1,3$). Статистически увеличивается среднее количество лютеиновых клеток в эксперименталь-

Таблица / Table

Анализ морфометрических показателей среза яичников на стандартной площади потомства при пренатальном однократном внутримышечном воздействии эстрогенов

Analysis of morphometric parameters of the ovarian section on the standard area of the offspring with prenatal, single, intramuscular exposure to estrogens

Показатель / Indication	Группы / Group			
	Контроль МО / Control (olive oil)	С-50 / S-50	Контроль МК / Control (castor oil)	Ф-100 / F-100
Средняя площадь поперечного среза яичников по центру органа, мкм ² / Mean cross-sectional area of the ovaries in the center of the organ, μm ²	1249,2 ± 81,4	1628,3 ± 62,1*	964,5 ± 167,5	1122,3 ± 412,2
Средняя площадь коркового вещества среза яичников по центру органа, мкм ² / Mean area of the cortical substance of the ovarian section in the center of the organ, μm ²	1076,6 ± 82,0	1596,7 ± 62,5*	862,8 ± 175,3	1273,7 ± 196,7*
Средняя площадь мозгового вещества среза яичников по центру органа, мкм ² / Mean area of the medulla of the ovarian section in the center of the organ, μm ²	172,6 ± 2,5	31,5 ± 2,3*	101,7 ± 10,4	73,1 ± 22,6*
Средний диаметр кровеносных сосудов на стандартной площади среза яичников, мкм / Mean diameter of blood vessels on a standard ovarian incision area, μm	22,0 ± 3,7	31,0 ± 1,6*	21,5 ± 6,6	22 ± 6,6
Среднее количество примордиальных фолликулов на стандартной площади / Mean number of primordial follicles per standard area	8,0 ± 1,6	5,4 ± 1,7*	8,2 ± 3,7	11,0 ± 1,9
Среднее количество первичных фолликулов на стандартной площади / Mean number of primary follicles per standard area	3,4 ± 0,5	5,0 ± 1,2*	4,6 ± 1,5	7,6 ± 2,4*
Среднее количество вторичных фолликулов на стандартной площади / Mean number of secondary follicles per standard area	5,2 ± 2,9	4,2 ± 1,1	6,6 ± 1,5	10,0 ± 2,7*
Среднее количество третичных фолликулов на стандартной площади / Mean number of tertiary follicles per standard area	3,4 ± 0,9	3,0 ± 0,7	2,4 ± 1,1	3,6 ± 1,5
Среднее количество атретических фолликулов на стандартной площади / Mean number of atretic follicles per standard area	3,2 ± 0,8	3,0 ± 0,7	3,2 ± 1,3	7,4 ± 1,8*
Среднее количество желтых тел на стандартной площади / Mean number of yellow bodies in a standard area	2,2 ± 1,3	4,8 ± 1,3*	1,6 ± 1,1	3,2 ± 1,3
Среднее количество лютеиновых клеток в желтом теле на стандартной площади / Mean number of luteal cells in the yellow body per standard area	448,0 ± 91,0	622,2 ± 26,1*	465,8 ± 64,7	439 ± 20,4

* Выраженные эффекты значимы при $p \leq 0,05$. * Marked effects are significant at $p \leq 0.05$.

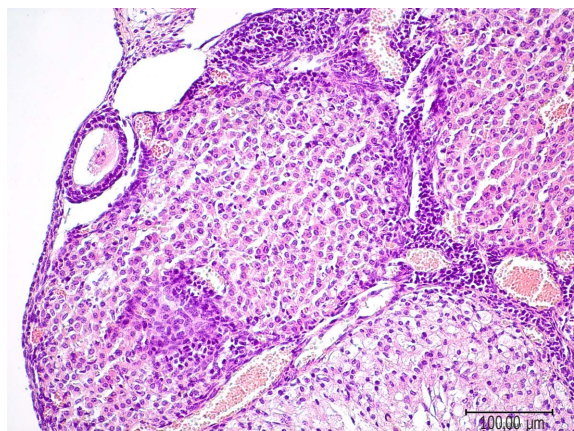


Рис. 1. Микрофотография препарата среза яичника потомства экспериментальной группы С-50. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 1. Microphoto of the ovarian section preparation of the offspring of the experimental group S-50. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 100$

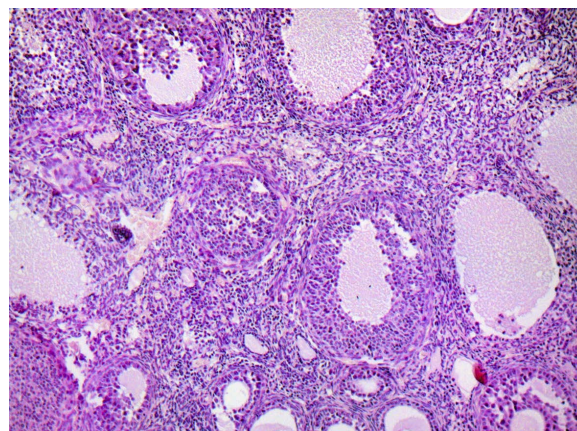


Рис. 2. Микрофотография препарата среза яичника потомства экспериментальной группы Ф-100. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 2. Micrograph of the preparation of the ovarian section in the offspring of the experimental group F-100. Stained with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 100$

ной группе С-50 ($622,2 \pm 26,1$), тогда как в группе контроля МО этот показатель составил $448,0 \pm 91,0$.

После проведенных морфометрических исследований среза яичников потомства лабораторных мышей во второй экспериментальной группе при однократном внутримышечном пренатальном введении препарата фулвестранта в дозе 100 мкг/кг, Ф-100, установлено, что снаружи яичник окружен белочной оболочкой, состоящей из плотной волокнистой соединительной ткани, покрытой мезотелием. Средняя площадь поперечного среза яичников в экспериментальной группе Ф-100 увеличена, по сравнению с группой контроля МК (см. таблицу, рис. 2).

Под белочной оболочкой располагается корковое вещество, состоящее из плотно лежащих фибробластов и межклеточного вещества. Средняя площадь коркового вещества в экспериментальной группе значительно больше ($1273,7 \pm 196,7$ мкм²), чем в группе контроля МК ($862,8 \pm 175,3$ мкм²).

Мозговое вещество на срезе яичников представлено большим количеством неупорядоченных эластических волокон, гладкомышечных клеток. Средняя площадь мозгового вещества в экспериментальной группе Ф-100 составила $73,1 \pm 22,6$ мкм², в контрольной группе МК наблюдается увеличение данного показателя ($101,7 \pm 10,4$ мкм²).

При исследовании среднего диаметра сосудов среза яичников наблюдается склерозирование стромального компонента, приводящее к усилению кровоснабжения в виде перестройки сосудистой сети, выражающееся в увеличении среднего диаметра сосудов ($22 \pm 6,6$ мкм) в экспериментальной группе Ф-100 в отличие от группы контроля МК ($21,5 \pm 6,6$ мкм).

В корковом веществе на срезе яичников фолликулы находятся на разных стадиях развития: от примордиальных, первичных, вторичных, до зрелых третичных фолликулов, отмечается статистически значимое увеличение в экспериментальной группе Ф-100 в отличие от контрольной группы МК. На гистологическом срезе яичников экспериментальной группы наблюдаются кистозные изменения в фолликулах разных уровней развития. Среднее количество атретических фолликулов на срезе яичников в экспериментальной группе Ф-100 почти в два раза больше, чем в группе контроля МК.

Обнаруженные желтые тела имеют овальные или округлые формы. Проведенные исследования выявили, что в экспериментальной группе Ф-100 среднее количество желтых тел статистически увеличивается ($3,2 \pm 1,3$) в отличие от группы контроля МК ($1,6 \pm 1,1$). Среднее количество лютеиновых клеток в желтом теле на стандартной площади яичника в экспериментальной группе Ф-100 уменьшается, в сравнении с группой контроля МК.

ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ морфометрических показателей среза яичников при пренатальном однократном внутримышечном воздействии синестрола в экспериментальной группе С-50, по сравнению с контрольной группой (МО), показал: увеличение средней площади коркового вещества среза яичников на 48,3 % ($p \leq 0,05$); уменьшение средней площади мозгового вещества на 81,7 % ($p \leq 0,05$); увеличение среднего диаметра кровеносных сосудов на 40,9 % ($p \leq 0,05$), демонстрирующее усиление кровообращения в органе; снижение среднего

количества примордиальных фолликулов на 32,5 % ($p \leq 0,05$); увеличение среднего количества первичных фолликулов на стандартной площади на 47,1 % ($p \leq 0,05$), свидетельствующее о нарушении процесса фолликулогенеза; увеличение среднего количества желтых тел в два раза ($p \leq 0,05$); увеличение среднего количества лютеиновых клеток в желтом теле на 38,8 % ($p \leq 0,05$).

Морфометрическая оценка показателей среза яичников потомства лабораторных мышей при пренатальном однократном внутримышечном воздействии фулвестранта в экспериментальной группе Ф-100, по сравнению с контрольной группой (МК), показала: увеличение средней площади коркового вещества на 47,6 % ($p \leq 0,05$); уменьшение средней площади мозгового вещества на 28,1 % ($p \leq 0,05$); увеличение среднего количества первичных фолликулов на 65,2 % ($p \leq 0,05$); увеличение среднего количества вторичных фолликулов на 51,5 % ($p \leq 0,05$); увеличение среднего числа атретических фолликулов в два раза ($p \leq 0,05$). На срезе яичников наблюдается склерозирование стромального компонента, сопровождающееся перестройкой сосудистой сети с признаками атрезии и кистозного перерождения во вторичных и третичных фолликулах.

Полученные результаты исследования подтверждают актуальность проблемы внедрения комплексных мероприятий, направленных на лимитирование воздействия вводимых в материнский организм препаратов эстрогенового ряда в период беременности, для предотвращения неблагоприятных эффектов на развитие яичников потомства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают ответственность своего авторства международным критериям ICMJE (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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. Москва: Медицина, 1990. 384 с.
2. Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. и др. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. Москва: Медицина, 2005. С. 41–54.
3. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований // Токсикологический вестник. 2010. № 5(104). С. 2–6.
4. Сулайманова Р.Т. Аногенитальное расстояние как биомаркер пренатального действия эстрогенов и риска развития репродуктивных нарушений потомства // Журнал анатомии и гистопатологии. 2021. Т. 10, № 2. С. 38–42. DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-38-42
5. Патент на изобретение РФ № 2722988/05.06.2020. Сулайманова Р.Т., Мурзабаев Х.Х., Рахматуллина И.Р., и др. Способ моделирования проканцерогенного действия фулвестранта на яичник потомства женского пола у лабораторных мышей. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2722988C1>. Дата обращения: 12.11.2021.
6. Патент на изобретение РФ № 2676437/09.01.2018. Сулайманова Р.Т., Хайруллин Р.М., Имаева А.К. и др. Способ моделирования проканцерогенного действия синестрола на яичники потомства женского пола у лабораторных мышей. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2676437C1>
7. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва: Медицина, 2005. С. 49–51.
8. Юсупова Л.Р., Сулайманова Р.Т., Магадеев Т.Р., и др. О факторе риска развития рака молочной железы, связанном с пренатальным обменом эстрогенов // Фундаментальные исследования. 2013. № 10–1. С. 130–135.
9. Bromer J.G., Zhou Y., Taylor M.B., et al. Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response // FASEB J. 2010. Vol. 24, No. 7. P. 2273–2280. DOI: 10.1096/fj.09-140533
10. Cora M.C., Kooistra L., Travlos G. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears // Toxicologic Pathology. 2015. Vol. 43, No. 6. P. 776–793. DOI: 10.1177/0192623315570339
11. Chandhoke G., Shayegan B., Hotte S.J. Exogenous estrogen therapy, testicular cancer, and the male to female transgender population: a case report // J Med Case Rep. 2018. Vol. 12, No. 1. P. 373. DOI: 10.1186/s13256-018-1894-6
12. Hatsumi T., Yamamuro Y. Downregulation of estrogen receptor gene expression by exogenous 17beta-estradiol in the mammary glands of lactating mice // Exp Biol Med (Maywood). 2006. Vol. 231, No. 3. P. 311–316. DOI: 10.1177/153537020623100311
13. Iguchi T., Watanabe H., Katsu Y. Developmental effects of estrogenic agents on mice, fish, and frogs:

- a mini-review // *Horm Behav.* 2001. Vol. 40, No. 2. P. 248–251. DOI: 10.1006/hbeh.2001.1675
14. Korach K.S., Couse J.F., Curtis S.W., et al. Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes // *Recent Prog Horm Res.* 1996. Vol. 51. P. 159–186.
15. Makieva S., Hutchinson L.J., Rajagopal S.P., et al. Androgen-induced relaxation of uterine myocytes is mediated by blockade of both Ca^{2+} flux and mlc phosphorylation // *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 101, No. 3. P. 1055–1065. DOI: 10.1210/jc.2015-2851
16. Li S., Jiang K., Li J., et al. Estrogen enhances the proliferation and migration of ovarian cancer cells by activating transient receptor potential channel C3 // *J Ovarian Res.* 2020. Vol. 13, No. 1. P. 20. DOI: 10.1186/s13048-020-00621-y
17. Liang J., Shang Y. Estrogen and cancer // *Annu Rev Physiol.* 2013. Vol. 75. P. 225–240. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183708
18. Sulaymanova R.T. Effect of the prenatal action of fulvestrant on the ovaries of the offspring of laboratory mice December // *RUDN Journal of Medicine.* 2021. Vol. 25, No. 3. P. 256–262. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-256-262
19. Soto A.M., Maffini M.V., Sonnenschein C. Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors // *Int J Androl.* 2008. Vol. 31, No. 2. P. 288–293. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00834.x
7. Khabriev RU. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. 2005:49–51. (In Russ.)
8. Yusupova LR, Sulaymanova RT, Magadeev TR, et al. About the risk factor for breast cancer associated with prenatal estrogen metabolism. *Fundamental'nye issledovaniya.* (In Russ.) 2013;10(1):130–135.3.
9. Bromer JG, Zhou Y, Taylor MB, et al. Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. *FASEB J.* 2010;24(7):2273–2280. DOI: 10.1096/fj.09-140533
10. Cora MC, Kooistra L, Travlos G. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicologic Pathology.* 2015;43(6):776–793. DOI: 10.1177/0192623315570339
11. Chandhoke G, Shayegan B, Hotte SJ. Exogenous estrogen therapy, testicular cancer, and the male to female transgender population: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):373. DOI: 10.1186/s13256-018-1894-6
12. Hatsumi T, Yamamuro Y. Downregulation of estrogen receptor gene expression by exogenous 17 β -estradiol in the mammary glands of lactating mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231(3):311–316. DOI: 10.1177/153537020623100311
13. Iguchi T, Watanabe H, Katsu Y. Developmental effects of estrogenic agents on mice, fish, and frogs: a mini-review. *Horm Behav.* 2001;40(2):248–251. DOI: 10.1006/hbeh.2001.1675
14. Korach KS, Couse JF, Curtis SW, et al. Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes. *Recent Prog Horm Res.* 1996;51:159–186.
15. Makieva S, Hutchinson LJ, Rajagopal SP, et al. Androgen-induced relaxation of uterine myocytes is mediated by blockade of both Ca^{2+} flux and mlc phosphorylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1055–1065. DOI: 10.1210/jc.2015-2851
16. Li S, Jiang K, Li J, et al. Estrogen enhances the proliferation and migration of ovarian cancer cells by activating transient receptor potential channel C3. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):20. DOI: 10.1186/s13048-020-00621-y
17. Liang J, Shang Y. Estrogen and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:225–240. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183708
18. Sulaymanova RT. Effect of the prenatal action of fulvestrant on the ovaries of the offspring of laboratory mice December. *RUDN Journal of Medicine.* 2021;25(3):256–262. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-3-256-262
19. Soto AM, Maffini MV, Sonnenschein C. Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors. *Int J Androl.* 2008;31(2):288–293. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00834.x

REFERENCES

1. Avtandilov GG. Meditsinskaya morfometriya. Rukovodstvo. Moscow: Meditsina; 1990. 384 p. (In Russ.)
2. Arzamastsev EV. Metodologicheskiye ukazaniya po izucheniyu obshchetoksicheskogo deystviya farmakologicheskikh veshchestv. Harbiev RU, ed. (In Russ.) Moscow: Medocina; 2005. C. 41–45.
3. Gus'kova TA. A Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of their safe clinical investigations. (In Russ.) *Toxicological Review.* 2010;(5(104)):2–6.
4. Sulaymanova RT. Anogenital distance as a biomarker of the prenatal action of estrogens and the risk of developing reproductive disorders of offspring. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2021;10(2):38–42. (In Russ.) DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-38-42
5. Patent RU № 2722988/ 05.06.2020. Sulaymanova RT, Murzabaev HK, Rahmatullina IR, et al. Method for simulating the procarcinogenic action of fulvestrant on female descendants ovary in laboratory mice. (In Russ.) Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2722988C1>. Accessed: 12.11.2021
6. Patent RU № 2676437/ 09.01.2018. Sulaymanova RT, Khayrullin RM, Imaeva AK, et al. Method for modeling pro-carcinogenic effect of synoestrol on the ovaries of the female offspring of laboratory mice. (In Russ.) Available from: <https://patenton.ru/patent/RU2676437C1>

◆ Информация об авторах

Римма Тагировна Сулайманова — канд. биол. наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин. Университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1658-9054>; eLibrary SPIN: 4933-2131; e-mail: rimma2006@bk.ru

Радик Магзинурович Хайруллин — д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и патологии. Университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: r.m.hayrullin@reaviz.online

Анна Ивановна Лебедева — д-р биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела морфологии. Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России, Уфа, Россия. E-mail: Jeol02@mail.ru

Луиза Изатуллаевна Сулайманова — врач-терапевт. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. E-mail: lsulajmanova@bk.ru

Элиза Джабраиловна Асхабова — врач-терапевт. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. E-mail: eliza_askhabova92@mail.ru

◆ Information about the authors

Rimma T. Sulaymanova – PhD, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Medical and Biological Disciplines. University “Reaviz”, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1658-9054>; eLibrary SPIN: 4933-2131; e-mail: rimma2006@bk.ru

Radik M. Khayrullin – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Morphology and Pathology. University “Reaviz”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: r.m.hayrullin@reaviz.online

Anna I. Lebedeva – Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Research Department of Morphology, All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia. E-mail: Jeol02@mail.ru

Luisa I. Sulaymanova – Pediatrician. State Budgetary Healthcare Institution “City Polyclinic No. 52 of the Department of Health of Moscow”, Moscow, Russia. E-mail: lsulajmanova@bk.ru

Eliza D. Askhabova – Pediatrician. State Budgetary Institution of Health Care in Moscow “Municipal Clinical Hospital No. 15 name after O.M. Filatov of the Department of Health of Moscow”, Moscow, Russia. E-mail: eliza_askhabova92@mail.ru



EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF COVID-19 IN PEDIATRIC PATIENTS

© Natalya A. Belykh, Olga A. Solovyova, Natalya A. Anikeeva

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

For citation: Belykh NA, Solovyova OA, Anikeeva NA. Epidemiological and clinical and laboratory features of COVID-19 in pediatric patients. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):63-76. <https://doi.org/10.17816/PED12663-76>

Received: 21.10.2021

Revised: 15.11.2021

Accepted: 29.12.2021

The article presents up-to-date data on the main pathogenetic mechanisms and features of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. The review highlights the main epidemiological features of infection with SARS-CoV-2 in children at various age periods, features of the immune response and variants of the course of the disease with lung damage, as well as other organs and systems. The clinical and laboratory features of the course of a new coronavirus infection in children are highlighted. It was found that children are less likely to develop severe COVID-19 than adults. More than 95% of all cases of the disease range from asymptomatic course to clinical manifestations of mild and moderate severity. About 2% of children's patients need hospitalization, including in the intensive care unit and ventilator. However, extrapulmonary manifestations are registered in children more often than in adults, especially from the gastrointestinal tract and circulatory organs. According to numerous authors, the features of the clinical and laboratory course of COVID-19 in pediatric patients are probably associated with a number of factors, among which age-related features of the immune response, the functioning of angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) used by coronaviruses as a cellular receptor are indicated. Understanding the role of the child population in the dynamics of transmission of infection is important, since children significantly affect the rate of infection spread.

Keywords: coronavirus infection; acute respiratory distress syndrome; pathogenesis; immune response; children.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

© Н.А. Белых, О.А. Соловьева, Н.А. Аникеева

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Для цитирования: Белых Н.А., Соловьева О.А., Аникеева Н.А. Эпидемиологические и клиничко-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов детского возраста // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 63–76. <https://doi.org/10.17816/PED12663-76>

Поступила: 21.10.2021

Одобрена: 15.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

В статье представлены современные данные об основных патогенетических механизмах и особенностях новой коронавирусной инфекции, обусловленной вирусом SARS-CoV-2. В обзоре выделены основные эпидемиологические особенности инфицирования SARS-CoV-2 детей в различные возрастные периоды, особенности иммунного ответа и варианты течения заболевания с поражением легких, а также других органов и систем. Освещены клиничко-лабораторные особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей. Установлено, что у детей реже, чем у взрослых, развивается тяжелое течение COVID-19. Более 95 % всех случаев заболевания варьируют от бессимптомного течения до клинических проявлений легкой и средней степени тяжести. Около 2 % пациентов детского возраста нуждаются в госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии, и проведении искусственной вентиляции легких. Однако у детей чаще, чем у взрослых, регистрируются внелегочные проявления, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и органов кровообращения. По данным многочисленных авторов, особенности клиничко-лабораторного течения COVID-19 у пациентов детского возраста, вероятно, связаны с целым рядом факторов, среди которых указаны возрастные особенности иммунного ответа, функционирования ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE-2), используемого коронавирусами в качестве клеточного рецептора. Важно понимание роли детской популяции в динамике передачи инфекции, поскольку дети значимо влияют на темпы ее распространения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; острый респираторный дистресс-синдром; патогенез; иммунный ответ; дети.

Over the past 20 years, humanity has faced three epidemics caused by coronaviruses, namely, severe acute respiratory syndrome (SARS-2003), Middle East respiratory syndrome (MERS, 2012), and a new coronavirus infection (nCoV) [33]. In early January 2020, a new type of coronavirus (CoV) was detected in a bronchoalveolar lavage sample from a patient with pneumonia of unknown origin in China, which was provisionally named novel coronavirus (2019-nCoV) to distinguish it from SARS-CoV and MERS-CoV which caused previous outbreaks. Subsequently, the International Committee on Taxonomy of Viruses identified it as SARS-CoV 2, and the disease associated with it was named coronavirus disease 2019 (COVID-19) [11].

SARS-CoV-2 spread quickly worldwide; therefore, on January 30, 2020, the World Health Organization declared an outbreak of a disease caused by a new coronavirus as a public health emergency of international concern [50].

The first confirmed case of SARS-CoV-2 infection in children was reported in Shenzhen (a province in southern China) on January 20, 2020 [10]. As early as February 10, 2020, 398 cases of COVID-19 in children were reported in China, except the Hubei province where initially children were very rarely tested for SARS-CoV-2. In an analysis of 44,672 laboratory-confirmed cases of COVID-19 from all over China, as of February 11, 2020, 0.9% of the patients were children aged <10 years, and 1.2% of these patients were aged 10–20 years [37]. To date, we know that children get sick much less often with the clinical forms of this infection, especially with its severe course, compared with adults. However, data on the epidemiological characteristics and clinical aspects of the course of COVID-19 in children are still scarce. A Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC) report of 72,314 cases indicates that approximately 2% of all patients were patients aged <19 years [51]. In Italy, one of the first countries affected by the COVID-19 pandemic, 1.2% of all patients were children [29]. In the USA, as of October 22, 2020, there were 7,207,186 cases of COVID-19, and 11% of them occurred in children (1,053 cases per 100,000 pediatric population). Moreover, 0.6%–6.9% of patients with identified cases of in-

fection requiring hospitalization, which accounted for 1%–3.6% of all patients hospitalized. The rate of lethal outcomes among hospitalized children was 0.23% [6, 15].

In China, 94% of children had asymptomatic or mild/moderate disease, approximately 5% of the pediatric patients had a severe course, and 1% had an extremely severe disease [36]. Most often, COVID-19 was detected in the group aged up to 5 years and older than 10 years; however, severe COVID-19 was more common in children aged 5–10 years. Boys were sick slightly more often than girls (52% versus 48%). The majority of confirmed cases (68.6%) had contact with family members with COVID-19. More than 90% of the patients had an asymptomatic, mild, or moderate course. A severe course was recorded in 10.6% of children aged <1 year, 7.3% of children aged 1–5 years, 4.2% of children aged 6–10 years, 4.1% of children aged 11–15 years, and 3.0% of children aged ≥16 years [17].

According to the Russian Federal State Agency for Health and Consumer Rights, more than 3,159 million cases of COVID-19 were detected in 85 regions of the Russian Federation in 2020. The incidence rate was 2152.63 per 100 thousand populations. Changes in the number of COVID-19 cases in Russia in 2020 were characterized by two increases in incidence. Among all COVID-19 cases, 5.1% were recorded in schoolchildren and 1.8% in students, and 3.3% in preschool children. Severe forms of COVID-19 were mostly registered in the group aged >55 years (77.6%) [2].

The pathogenesis of COVID-19 has already been sufficiently studied to date. A phylogenetic analysis revealed that the genetic code of SARS-CoV-2 is 70% similar to SARS-CoV; accordingly, the virus can use the same receptor to enter the cell. However, the affinity of the S-peptide for human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in SARS-CoV-2 is 10–20 times higher than that of the SARS-CoV spike, which facilitates its transmission from person to person [56]. Coronavirus susceptibility is associated with the presence of dipeptidyl peptidase 4 and ACE2 receptors in the lower respiratory tract, which are the main receptors for the SARS-CoV S-peptide [33]. Evidence shows that ACE2 expres-

sion is the highest in children, adolescents, and young women and lowest in older men. ACE2 is a part of the ACE2/angiotensin-(1–7)/MAS system that counteracts the pro-inflammatory effects of the ACE/angiotensin II axis. It catalyzes the conversion of angiotensin II to angiotensin I, 3–7, which modulates vasoconstriction, leukocyte migration, inflammatory cytokine expression, and fibrinogen activation [26]. That is, a high expression of ACE2 may be beneficial, as virions compete for receptor binding to angiotensin II. Children can maintain sufficiently high levels of angiotensin I, 3–7, to counterbalance the pro-inflammatory effects of angiotensin II. Thus, variable expression of ACE2 across age groups may explain why most children and young adults shake off SARS-CoV-2 infection without developing severe symptoms or complications and disprove the hypothesis that children are not the source of infection because they have no severe disease symptoms.

Several immune defense mechanisms are capable of eliminating viruses from the host organism. Antigen-presenting cells, such as dendritic cells and macrophages, phagocytize antigens and cleave them into fragments using lysosomes. These fragments are loaded onto major class I or class II histocompatibility complex molecules and transported to the cell surface for antigen presentation. Toll-like receptors (TLRs) on T cells, together with co-receptors, bind to the presented antigen. Helper T cells secrete cytokines that activate cytotoxic T cells (T_c s) and B cells. T_c s destroy infected cells through cell-mediated immunity, and antibody-secreting B cells mediate humoral immunity. According to Li et al. [26], the human innate immune system detects viral pathogen-associated molecular patterns using pattern-recognition receptors represented by TLR, RIG-I-like (RLR), NOD-like (NLR), cytoplasmic, and type C lectin-like receptors (CLmin). Moreover, TLRs, having recognized the S-protein of SARS-CoV-2, activate the production of numerous pro-inflammatory cytokines by epithelial cells and macrophages. The release of active mature interleukin 1, beta (IL-1 β) recruits neutrophils to the lung tissue, increases heat production, and activates the production of type I interferon (IFN-I). Airway epithelial cells also secrete various cytokines, che-

mokines, antimicrobial peptides, and other factors in response to viral infection [26, 54].

COVID-19 is accompanied by an extremely high production of pro-inflammatory cytokines (IFN- α , IFN- γ , IL 1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, tumor necrosis factor [TNF]- α , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, etc.) and chemokines; therefore, the cytokine reaction in patients with infection was called cytokine storm syndrome (CSS). These cytokines and chemokines recruit effector immune cells, causing the development of local inflammatory response. CSS underlies the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure, which are fatal in severe cases [54]. The lethality of COVID-19 is associated precisely with a high level of IL-6 and a decrease in IL-10 in the blood serum [39]. SARS-CoV-2 is highly sensitive to the action of IFN but encodes proteins that counteract innate immune defenses, including suppressing the activity of IFN-I production (immune evasion mechanism). The absence of IFN-I leads to a defect in antibody production [46].

The development of COVID-19 is accompanied by excessive activation of cellular immunity, as evidenced by a sharp increase in the representativeness of cells expressing human leukocyte antigen-DR and CD38, associated with a significant decrease in the population of CD4 $^{+}$ and NK cells in the peripheral blood. Cytotoxic CD8 $^{+}$ T cells in COVID-19 produce large amounts of granzymes A and B and perforin. Patients have a high level of pro-inflammatory CCR6 $^{+}$ -Th17 cells. Excessive Th17 cell activation and extremely high levels of CD8 $^{+}$ T cell cytotoxicity are believed to underlie the severity of immune damage to the lung tissue. With COVID-19, depletion of the pool of regulatory T cells (Treg cells) is also registered, which predetermines the unlimited activation of inflammation mechanisms and delays the process of resolving the inflammatory process [54]. The activation of virus-specific B cells leads to their differentiation into the plasma cells, which sequentially produce specific antibodies of the IgM and IgG classes. Antibody-producing cells with COVID-19 appear in the peripheral bloodstream on day 7. A gradual increase in the concentration of antibodies of the IgM and IgG class in the blood serum is noted from day 7 to

day 20 of the disease. Specific IgM disappears at the end of week 12 from disease onset, and IgG persists for a long period, indicating the level of protection against re-infection [1, 54].

In the early phase of the disease, which generally is mild, the main role is played by nonspecific defense mechanisms and specific adaptive immune response that allows the elimination of coronavirus from the body [1]. However, if the immune response is ineffective, a late phase develops, which is based on the SARS-CoV-2 super-replication and CSS. Large-scale viral replication is accompanied by the generation of numerous virions, which leads to massive damage to target body tissues, including the lungs. Damaged ACE2-expressing cells produce pro-inflammatory cytokines that recruit effector cells (i.e., macrophages and neutrophils), release even more pro-inflammatory cytokines, and induce CSS development. If the immune function of patients in the acute phase is effective, there are no comorbid diseases, and optimal treatment is performed, the virus can be eliminated with the transition to the recovery phase [46].

Lung damage in COVID-19 is the main cause of severe disease and lethal outcomes [54]. After the penetration of SARS-CoV-2 into the body, the production of the ACE2 protein is inhibited, which leads to a decrease in the level of its representativeness, especially in lung tissues, increase in the concentration of angiotensin II, increase in capillary permeability, development of pulmonary edema, activation of apoptosis, and development of an inflammatory response in the lung tissue. A decrease in ACE2 concentration also leads to the activation of signaling pathways associated with the inducible B1 receptor Des-Arg9 bradykinin, which further increases inflammation and contributes to lung tissue damage. At the first stage of lung damage, alveolar macrophages, having recognized SARS-CoV-2, begin to produce pro-inflammatory ILs and chemokines that recruit effector T-lymphocytes. In the late period, an extremely high production level of IL-6, IL-1 β , TNF- α , and other pro-inflammatory cytokines causes an influx of numerous monocytes and neutrophils, which enhance inflammation and contribute to the development of pulmonary edema. IL-1 β and TNF- α induce hyaluronan syn-

thase 2 activity in endothelial cells, lung alveolar epithelial cells, and fibroblasts, resulting in excess hyaluronic acid production and fluid accumulation in the alveolar space [23, 24].

With COVID-19, other organs and systems are also affected. SARS-CoV-2 infection, by suppressing ACE2 expression, can lead to excessive accumulation of angiotensin II, which causes the development of fulminant myocarditis and ARDS. Two-thirds of patients who died from COVID-19 had a history of arterial hypertension, cardiovascular disease, or diabetes mellitus [1, 20]. It is assumed that the COVID-19 course associated with cardiovascular diseases is predetermined by the state of the renin-angiotensin system. The mechanism of acute myocardial injury caused by SARS-CoV-2 is perhaps associated with increased expression of the ACE2 protein, CSS, and hypoxemia [55]. Two competing hypotheses are put forward: First, the blockade of the renin-angiotensin system reduces the pro-inflammatory activity of angiotensin II, reducing the risk of ARDS, myocarditis, or mortality. Second, the blockade of the renin-angiotensin system increases the expression of ACE2, contributing to the internalization of SARS-CoV-2 into lung and heart cells, which leads to ARDS, myocarditis, and death [20].

The kidneys also become a specific target for SARS-CoV-2, since ACE2 is actively expressed in the epithelial cells of the proximal tubules [52]. With COVID-19, pro-inflammatory macrophages are recruited into the tubulointerstitium, and a pronounced deposition of complement C5b-9 in the renal tubules occurs, which can cause acute renal failure. In addition, 78%–88% of patients with severe COVID-19 have signs of damage to the central nervous system, such as impaired consciousness, cerebrovascular disorders, reduced taste (hypogeusia), and olfactory sensitivity (hyposmia) [31]. It is assumed that SARS-CoV-2, like other coronaviruses, initially infects peripheral nerve endings and then, using the mechanism of transsynaptic transfer, penetrates the tissue of the central nervous system, mainly affecting the cells of the thalamus and brainstem [27].

In children, the disease is usually mild/moderate, and only in rare cases, CSS occurs. There are

suggestions on various factors contributing to these aspects, as children travel less, which reduces the risk of communication, and this may have played a role in the beginning of the pandemic; in adults, especially in risk groups (elderly patients), the clearance of the pathogen may be reduced [1]. Children have a lower burden of comorbid pathology. Some authors also indicated the characteristics of the immune response in children compared with adults, including the presence of strong innate and weaker adaptive immune responses. These aspects contribute to a more effective containment of the virus and/or reduction of lymphocyte-mediated secondary inflammation. The role of the local microbiome and presence of concomitant viral infections (including joint sanitation), which contribute to a milder COVID-19 course in children, has been discussed [15, 17].

The protective role of routine vaccination against bacterial and viral infections in the formation of resistance against SARS-CoV-2 is also considered. Live-attenuated vaccines (e.g., against measles or Calmette–Guerin bacillus (BCG)) provide protection beyond the intended target antigen. This heterologous immune response is probably mediated by changes in innate immune mechanisms. Thus, according to some data, in individuals who received the BCG vaccine, the production of IL-1 β and TNF- α increases in response to the invasion of *Staphylococcus aureus* or *Candida spp.* In addition, a decrease in mortality from sepsis is registered among children vaccinated with BCG [13]. Thus, recent vaccinations in children may protect against COVID-19, and immune aging and associated decline in T cell clonality in the elderly predispose to severe disease. Given the structural similarities between coronaviruses and SARS-CoV-2 (e.g., common viral S proteins), an adaptive immune response against coronaviruses may also provide protection against SARS-CoV-2 [19]. That is, the high recurrence rate of respiratory tract infections in children, combined with the nonspecific effects of mandatory vaccinations, may also protect against SARS-CoV-2.

Other possible protective mechanisms are differences in endothelial damage due to age-related changes in protein concentration in the blood co-

agulation system. In addition, quantitative and almost certainly qualitative differences occur in the hemostasis system with age. Finally, children, especially younger children, have healthier airways than older people and are not affected by cigarette smoke and pollution, which may reduce the risk of severe COVID-19. The question of whether the geographical location of the regions affects the incidence rate remains debatable, as there are many other factors including migration, population density, etc.

The role of children in infection transmission at home and in organized settings is still at the center of debates. Possible explanations for conflicting reports on the incidence and prevalence of SARS-CoV-2 infection among children and adolescents are caused by the use of various testing methods (polymerase chain reaction (PCR) and serology). According to Stringhini et al. [43], home contact with patients with SARS-CoV-2 infection results in seroconversion in 17.9% of children, which is comparable with adults, and lower seropositivity rates are detected in young children (0.8%) and elderly (4.1%), with the highest seroconversion rates in middle-aged people (9.9%).

The routes of SARS-CoV-2 transmission in the pediatric population are similar to those in adults, namely, airborne droplets, airborne aerosols, fecal–oral, and household contact. The virus can persist in aerosol form for up to 2 h and 6–8 hours on plastic/metal surfaces, 3 days on hair, and several days in the room where the patient stayed [3].

According to different authors, 7.5%–86.4% of children with COVID-19 had close contact with patients in intrafamilial foci [16]. The most common source of infection for children and adolescents was a parent or a sibling, followed by contact with a person outside the family or an unknown person. Posfay-Barbe et al. [34] reported that in 40 children with COVID-19, the onset of the disease clinical presentation occurs after or simultaneously with the disease of adult family members and suggested that children were probably not the source of infection. Moreover, adult patients remain PCR-positive for a longer time than children [42]. Close contact (e.g., sleeping in the same room with the patient) or even casual contact (eating in the same room with the patient) increases the risk of transmission.

The shedding of the virus may precede the onset of symptoms, which facilitates the spread of the infection. Given that not all family members coughed, most of the viruses were possibly transmitted via the saliva, as SARS-CoV-2 was also found in saliva [45]. To date, repeated cases of diagnosing the disease in children have been described, which preceded the onset of symptoms in parents on days 6–8 [7, 57]. This raises the question, is the incubation period in children shorter than that in adults? Did the parents develop an infection following contact with the child? A German study reported that the viral load in children aged <6 years did not differ significantly from that in adults [38]. This means that even if children exhibit fewer symptoms, they can still infect others, just like adults.

Children with COVID-19 usually have typical symptoms of acute respiratory infections, such as fever (95%), headache (60.3%), and asthenia (57.8%). Cough, tachypnea, hypoxia, and diarrhea were registered in 39%, 41.7%, 34.2%, and 34.7% of cases, respectively, whereas rhinorrhea and sore throat were detected in 18.3% of cases [21]. The severity of clinical symptoms in children with COVID-19 depended on the age of the child and the presence of risk factors, such as unfavorable premorbid background, comorbid pathology (lung and cardiovascular diseases, neuromuscular pathology, anemia, and type 1 diabetes mellitus), immunodeficiency states of various origins, and co-infection with respiratory syncytial and other viruses at the time of infection or in presence of infection with SARS-CoV-2 [30].

In the USA, the incidence of severe COVID-19 in children has been low. An analysis of the medical records of 177 children and adolescents with COVID-19 treated between March 15 and April 30, 2020, at a medical center in Washington, D.C., reported that 25% of the patients were hospitalized among those who fell ill, and 20.5% of them required emergency care (89% of patients required respiratory support, and one child developed Kawasaki-like syndrome) [14]. Among children admitted to the New York City Children's Hospital, 80% had fever, 64% had respiratory symptoms, and 6% had only gastrointestinal symptoms. The most common comorbidity was obesity (22%). Moreover,

the authors note that obesity was associated with the need for artificial lung ventilation in children aged >2 years. Patients with severe COVID-19 had significantly higher levels of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, ferritin, and D-dimer. Lymphopenia was usually noted at admission, but the indicators did not depend on the severity of the disease course. A long-term positive PCR test result (maximum 27 days) was registered in 8% of the patients [55].

In Egypt, 25.9% of 398 children hospitalized with COVID-19 had a severe disease course. Furthermore, 41.7% of children with severe disease required mechanical lung ventilation, and 20.4% of these patients died. Atypical manifestations were registered in 3.5% of children, including acute pancreatitis, deep-vein thrombosis, and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [40]. The authors stated that COVID-19 was significantly severe in patients with high D-dimer levels, hypoxia, shock, and mechanical lung ventilation.

Approximately from day 7 to day 14 of infection, COVID-19 begins to affect the lungs, heart, and gastrointestinal tract with typical clinical symptoms and increased levels of inflammatory mediators and cytokines [26]. At this disease stage, hematological changes develop particularly significant lymphopenia. This can be due to several mechanisms: (a) exposure to SARS-CoV-2 causing lysis of lymphocytes, since lymphocytes have ACE2 receptors on their surface; (b) apoptosis of lymphocytes caused by a systemic inflammatory process with subsequent production of cytokines; and (c) atrophy of lymphoid organs, such as the spleen, which impairs the circulation of lymphocytes [35].

In 28.9% of pediatric patients with COVID-19, hematological changes occurred, such as leukopenia/lymphopenia [16, 22] and increased levels of C-reactive protein [40], erythrocyte sedimentation rate, and D-dimer in children with severe disease [35, 44]. Moreover, the erythrocyte sedimentation rate and D-dimer levels correlated directly with the severity of the patient's condition [35].

Chest computed tomography (CT) changes in children with COVID-19 are recorded with varying frequency depending on the severity of the

lesion. Children with severe disease with lung involvement had ground-glass changes in CT (68%) and crazy paving (ground-glass combinations with thickened interlobular septa, and crazy paving patterns) (16.5%) [40]. In asymptomatic COVID-19, no changes on CT scan were noted in more than 1/3 of children; in 50% of children with moderate or severe COVID-19, bilateral multilobular diffuse ground-glass opacities, crazy paving patterns, and lung tissue induration were noted (consolidation, a symptom of halo). Lung consolidation results from the combination of numerous desquamated and exudate cells and proteins that fill lung tissues to form hyaline membranes in the alveoli. A systematic review study of 674 children with COVID-19 demonstrated abnormalities in 50% of the patients. Among 605 children who underwent chest CT, 29% had ground-glass opacities, 27% had nonspecific unilateral lesions, and 23% of had bilateral lesions [59].

Unlike adults, children more often have extra-respiratory symptoms, with diarrhea (9.4%) and vomiting (7.3%) as the most frequently reported, usually preceding the onset of typical respiratory symptoms [59]. Previous studies have demonstrated the presence of the virus in intestinal and stool biopsy samples of recovered patients, indicating a possible tropism of SARS-CoV for gastrointestinal tract cell receptors [25]. This partly explains the extrapulmonary symptoms and persistent fecal viral shedding [54]. At present, increasing evidence reveals that this isolation mechanism may be characteristic of SARS-CoV-2. In 10 children with COVID-19, SARS-CoV-2 was detected in rectal swabs after a negative nasopharyngeal PCR test [32, 53].

Some researchers have noted abdominal pain and loss of appetite in children with COVID-19. Cases of necrotizing pancreatitis have been reported, including in a 7-year-old girl, when, in addition to respiratory symptoms, the child had anorexia, abdominal pain, fever, and high serum lipase levels (1,672 U/L) [4]. This was probably due to the pathophysiology of the SARS-CoV-2 pancreatic lesion as a result of ACE2 expression in both islet and exocrine cells. Pancreatic injury in COVID-19 is secondary to an immune-mediated process.

While most children and young people have mild or asymptomatic COVID-19, more recently, severe cases have also been reported. In the literature, pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV2 (PIMS-TS) and MIS-C are used to describe the phenotypes of hyperinflammatory diseases associated with SARS-CoV-2 infections in children [12]. Manifestations of PIMS-TS/MIS-C vary considerably and include clinical and laboratory evidence of systemic inflammation. A wide range of symptoms vary from fever and systemic inflammation to myocardial lesion, leading to tissue damage and shock and, in some patients, to the development of coronary artery dilatation/aneurysm [32]. However, it is still unclear whether excessive inflammatory manifestations in children are directly related to active SARS-CoV-2 infection or whether they result from immune activation to the presence of the virus. Some authors support the hypothesis that PIMS-TS/MIS-C is caused not by the pathogen itself but by host immune mechanisms in the context of infection control [38]. Arguments in favor of this hypothesis include the finding that PIMS-TS/MIS-C first appears several weeks after the first peak of COVID-19 in adults and that the majority of patients with PIMS-TS/MIS-C have negative PCR tests when testing nasopharyngeal and/or fecal samples. A significant proportion of children and young adults with PIMS-TS/MIS-C have gastrointestinal symptoms. IgG antibodies against SARS-CoV-2 are found in a significant proportion of patients with PIMS-TS/MIS-C at the time of diagnosis. Since seroconversion usually occurs approximately 14 days after infection, this is indicative of a para-/post-infection immune activation underlying PIMS-TS/MIS-C [18]. Another possible explanation for the development of PIMS-TS/MIS-C is closely related to the presence of laboratory signs of CSS. Unhindered viral replication in the early stages of the disease, for example, in the respiratory epithelium, leads to cell death and the release of the virus and intracellular components into the extracellular space. This activates the complement system and leads to the mobilization of immune cells to the infection site, their activation, local inflammation, tissue damage, and finally systemic inflammatory

reactions. Variable T cell activation and response contribute to various disease outcomes [38]. The temporal-spatial composition of immune responses is likely to play a key role in determining the disease progression and outcomes [31]. The hyperinflammatory syndrome in children is possibly due to uncontrolled viral replication in the presence of an impaired antiviral response (PIMS-TS/MIS-C), for example, as a result of a decrease in INF- γ production, which may contribute to the development of CSS. Most likely, the mechanisms that play a key role in determining disease susceptibility and severity, including an increased risk of adverse outcomes, are not yet recognized.

Extensive venous thrombosis and severe venous outflow obstruction with COVID-19-associated limb gangrene were described in a 12-year-old girl [47], although it was previously believed that venous thromboembolism occurs only in adults with COVID-19 [48].

In Bergamo, the province of Italy most affected by the epidemic, from February 18 to April 20, 2020, 10 children with Kawasaki-like syndrome were admitted to the intensive care unit of the city hospital. Moreover, five children had the classic form of Kawasaki disease, and five had MIS-C with non-exudative bulbar conjunctivitis, changes in the lips and/or oral cavity, polymorphic rash, and electrocardiogram changes [47]. In the UK, during the COVID-19 outbreak, eight children with hyperinflammatory shock were admitted to the clinic within 10 days alone, although the usual hospitalization rate for such patients is 1–2 people per week. Among the patients, boys predominated (5 of 8), 7 of 8 children were overweight, but none of the children had lung lesions. In addition, in all patients, the primary PCR test for SARS-CoV-2 was negative, the repeated test was positive in 2 of 8 cases, but a week later, antibodies to SARS-CoV-2 were detected in all patients. One Afro-Caribbean patient aged 15 years who was obese died of acute heart failure despite therapy [47].

In India, among children admitted to the intensive care unit, 7 (36.8%) patients were in a critical condition, 4 (21%) required mechanical lung ventilation with a mean duration of 14.1 days, and 1 had a lethal outcome [5]. The authors note that older

children, African Americans or Hispanics, as well as boys are at risk for severe COVID-19, and signs such as hypoxia, thrombocytopenia, and elevated C-reactive protein levels may be useful markers for predicting a severe disease course.

To date, the role of intrauterine infection of the fetus in pregnant women with COVID-19 is still discussed. A study of nine infants born to women with laboratory-confirmed COVID-19 by cesarean section revealed that all newborns later had negative PCR results for COVID-19 [41]. However, the authors suggested that newborns born through vaginal delivery from infected mothers may still be at risk of infection because of close contact during childbirth. SARS-CoV-2 test results on amniotic fluid, cord blood, nasopharynx swabs from newborns, and colostrum samples from infected mothers were negative. According to some researchers, SARS-CoV-2 can be transmitted vertically from an infected mother to her infant, although very rarely. However, this issue remains debatable, since IgM antibodies are found in newborns born to mothers with COVID-19 [9]. Of 91 newborns born to mothers with SARS-CoV-2 infection, 3 had elevated serum IgM levels at birth. A systematic review of 65 articles suggests that the clinical presentation in newborns may be somewhat different from that in older children, with 12% experiencing severe COVID-19 [28]. To minimize infection during the neonatal period, in China, all children are separated from mothers with SARS-CoV-2 infection for at least 14 days [37, 49]. However, the CDC in the USA recommends that the issue of temporary separation of an infected mother from her child should be resolved in each case [8].

Thus, nowadays, a severe COVID-19 course is known to develop in children less often than in adults, and 95% of all cases vary from asymptomatic to clinical manifestations of mild-to-moderate severity. By contrast, approximately 2% of pediatric patients require hospitalization in the resuscitation and intensive care unit or mechanical lung ventilation. Understanding the role of the pediatric population in the rate of infection transmission is important, as children influence significantly the spread of infection. The reaction of the innate immune system in patients remains insufficiently

studied. Therefore, more extensive epidemiological and clinical cohort studies are required to understand better the course and possible consequences of COVID-19 in children.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE criteria. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article and have read and approved the final version before its publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no external funding.

REFERENCES

- Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, et al. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'e rebenka*. 2020;15(2):133–144. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
- O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2020 godu: Gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka; 2021. 256 p. (In Russ.) Available from: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266
- Rekomendatsii VOZ dlya naseleniya v svyazi s rasprostraneniem novogo koronavirusa (2019-nCoV): mify i lozhnye predstavleniya. (In Russ.) Available from: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
- Alloway BC, Yaeger SK, Mazzaccaro RJ, et al. Suspected case of COVID-19-associated pancreatitis in a child. *Radiol Case Rep*. 2020;15(8):1309–1312. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.06.009
- Bhumbra S, Malin S, Kirkpatrick L, et al. Clinical features of critical coronavirus disease 2019 in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(10):e948–e953. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002511
- Bialek S, Gierke R, Hughes M, et al. Coronavirus disease 2019 in children United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422–426. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
- Cai JH, Wang XS, Ge YL, et al. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(2):86–87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.002
- CDC (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>
- Simões e Silva AC, Leal CR. Is SARS-CoV-2 vertically transmitted? *Front Pediatr*. 2020;8:276. DOI: 10.3389/fped.2020.00276
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2019;5:536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
- Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
- de Bree LCJ, Koeken V, Joosten LAB, et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin. Immunol*. 2018;39:35–43. DOI: 10.1016/j.smim.2018.06.002
- DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020;223:199–203E1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007
- Desai A, Mills A, Delozier S, et al. Pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics in the US from a large Global Health Research Network. *Cureus*. 2020;12(9): E10413. DOI: 10.7759/cureus.10413
- Ding Y, Yan H, Wenbin GW. Clinical characteristics of children with COVID19: a meta-analysis. *Front Pediatr*. 2020;8:431. DOI: 10.3389/fped.2020.00431
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
- Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. COVID-19: immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020;215:108448. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108448
- Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, et al. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2020;27(4):671–680.E2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.002
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the

- Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):870–874. DOI: 10.1093/cid/ciaa329
21. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *J eClin Med*. 2020;100433. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100433;24:100433
 22. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, et al. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(12): e28745. DOI: 10.1002/pbc.28745
 23. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879. DOI: 10.1038/nm1267
 24. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41(19): 1801–1803. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa235
 25. Leung WK, To K-F, Chan PKS, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003;125(4): 1011–1017. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01215-0
 26. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
 27. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
 28. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1029–1046. DOI: 10.1007/s00431-020-03684-7
 29. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335. DOI: 10.1001/jama.2020.4344
 30. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis: International Pediatric Research Foundation, Inc; 2020. *Pediatr Res*. 2021;89:733–737. DOI: 10.1038/s41390-020-1015-2
 31. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. Retrospective Case Series Study. *Jama Neurology*. 2020;77(6):683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
 32. Pain CE, Felsenstein S, Cleary G, et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7): E376–E379. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30137-5
 33. Pandit K, Gupta S, Sharma AG. Clinico-pathogenesis of COVID-19 in children. *Indian J Biochem Biophys*. 2020;57(3):264–269.
 34. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201576. DOI: 10.1542/peds.2020-1576
 35. Razavi A, Davoodi L, Shojaei L, et al. COVID-19 in children: a narrative review. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(T1):23–31. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4714
 36. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(4):2000058. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058
 37. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
 38. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):453–454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-52020/06/18
 39. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
 40. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatrics*. 2021;21:144. DOI: 10.1186/s12887-021-02614-2
 41. Simões e Silva AC, Leal CR. Is SARS-CoV-2 vertically transmitted? *Front Pediatr*. 2020;8:276. DOI: 10.3389/fped.2020.00276
 42. Song R, Han B, Song M, et al. Clinical and epidemiological features of COVID-19 family clusters in Beijing, China. *J Infect*. 2020;81(2):E26–E30. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.018
 43. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al., Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet*. 2020;396(10247):313–319. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31304-02020/06/15
 44. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829
 45. To KKW, Tsang OTY, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):841–843. DOI: 10.1093/cid/ciaa149
 46. Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism

- of interferon. *Curr Opin Virol.* 2012;2(3):264–275. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.04.004
47. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771–1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
 48. Visveswaran GK, Morparia K, Narang S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and thrombosis: phlegmasiaceruleadolenspresenting with venous gangrene in a child. *J Pediatr.* 2020;226: 281–284. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.032
 49. Wang L, Shi Y, Xiao T, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (first edition). *Ann Transl Med.* 2020;8(3):47. DOI: 10.21037/atm.2020.02.20
 50. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March, 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-%2D-%2D-11-march-2020>
 51. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
 52. Wysocki J, Schulze A, Batlle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System. *Biomolecules.* 2019;9(12):886. DOI: 10.3390/biom9120886
 53. Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26: 502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4
 54. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
 55. Zachariah Ph, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):e202430. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.174(10)e202430. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.174(10)e202430
 56. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1): 386–389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071
 57. Zhang YP. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol.* 2020;41(2):145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
 58. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17: 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
 59. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis. Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infectious Disease Journal.* 2020;39(5): 355–368. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., и др. Патогенез COVID-19 // Здоровье ребенка. 2020. Т. 15, № 2. С.133–144. DOI:10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2021. 256 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266. Дата обращения: 02.10.2021.
3. Рекомендации ВОЗ для населения в связи с распространением нового коронавируса (2019-nCoV): мифы и ложные представления. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Дата обращения: 02.10.2021.
4. Alloway B.C., Yaeger S.K., Mazzaccaro R.J., et al. Suspected case of COVID-19-associated pancreatitis in a child // Radiol Case Rep. 2020. Vol. 15, No. 8. P. 1309–1312. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.06.009
5. Bhumbra S., Malin S., Kirkpatrick L., et al. Clinical features of critical coronavirus disease 2019 in children // Pediatr Crit Care Med. 2020. Vol. 21, No. 10. P. e948–e953. DOI: 10.1097/ PCC.0000000000002511
6. Bialek S., Gierke R., Hughes M., et al. Coronavirus disease 2019 in children United States, 2020 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. Vol. 69, No. 14. P. 422–426. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
7. Cai J.H., Wang X.S., Ge Y.L., et al. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai // Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020. Vol. 58, No. 2. P. 86–87. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.002
8. CDC (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In: Centers for Disease Control and Prevention. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hc/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>. Дата обращения: 02.10.2021.
9. Simões e Silva A.C., Leal C.R. Is SARS-CoV-2 vertically transmitted? Front Pediatr. 2020. Vol. 8. P. 276. DOI: 10.3389/fped.2020.00276
10. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus

- indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
11. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat Microbiol*. 2019. Vol. 5. P. 536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
 12. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K., et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study // *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. Vol. 4, No. 9. P. 669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
 13. de Bree L.C.J., Koeken V., Joosten L.A.B., et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications // *Semin Immunol*. 2018. Vol. 39. P. 35–43. DOI: 10.1016/j.smim.2018.06.002
 14. DeBiasi R.L., Song X., Delaney M., et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC Metropolitan Region // *J Pediatr*. 2020. Vol. 223. P. 199–203.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007
 15. Desai A., Mills A., Delozier S., et al. Pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics in the US from a large Global Health Research Network // *Cureus*. 2020. Vol. 12, No. 9. P. 210413. DOI: 10.7759/cureus.10413
 16. Ding Y., Yan H., Wenbin G.W. Clinical characteristics of children with COVID19: a meta-analysis // *Front Pediatr*. 2020. Vol. 8. P. 431. DOI: 10.3389/fped.2020.00431
 17. Dong Y., Mo X., Hu Y., et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China // *Pediatrics*. 2020. Vol. 145, No. 6. P. e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
 18. Felsenstein S., Herbert J.A., McNamara P.S., et al. COVID-19: immunology and treatment options // *Clin Immunol*. 2020. Vol. 215. P. 108448. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108448
 19. Grifoni A., Sidney J., Zhang Y., et al. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2 // *Cell Host Microbe*. 2020. Vol. 27, No. 4. P. 671–680.E2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.002
 20. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., et al. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations // *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):870–874. DOI: 10.1093/cid/ciaa329
 21. Hoang A., Chorath K., Moreira A., et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review // *J E Clin Med*. 2020. P. 100433. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100433;24:100433
 22. Kosmeri C., Koumpis E., Tsaouri S., et al. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children // *Pediatr Blood Cancer*. 2020. Vol. 67, No. 12. P. e28745. DOI: 10.1002/pbc.28745
 23. Kuba K., Imai Y., Rao S., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat Med*. 2005. Vol. 11. P. 875–879. DOI: 10.1038/nm1267
 24. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? // *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41, No. 19. P. 1801–1803. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa235
 25. Leung W.K., To K.-F., Chan P.K.S., et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 125, No. 4. P. 1011–1017. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)01215-0
 26. Li G., Fan Y., Lai Y., et al. Coronavirus infections and immune responses // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, No. 4. P. 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
 27. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, No. 6. P. 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728
 28. Liguoro I., Pilotto C., Bonanni M., et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review // *Eur J Pediatr*. 2020. Vol. 179. P. 1029–1046. DOI: 10.1007/s00431-020-03684-7
 29. Livingston E., Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 14. P. 1335. DOI: 10.1001/jama.2020.4344
 30. Mantovani A., Rinaldi E., Zusi C., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis: International Pediatric Research Foundation, Inc; 2020 // *Pediatr Res*. 2021. Vol. 89. P. 733–737. DOI: 10.1038/s41390-020-1015-2
 31. Mao L., Wang M., Chen S., et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study // *Jama Neurology*. 2020. Vol. 77, No. 6. P. 683–690. DOI: 10.2139/ssrn.3544840
 32. Pain C.E., Felsenstein S., Cleary G., et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms // *Lancet Rheumatol*. 2020. Vol. 2, No. 7. P. E376–E379. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30137-5
 33. Pandit K., Gupta S., Sharma A.G. Clinico-pathogenesis of COVID-19 in children. *Indian J Biochem Biophys*. 2020. Vol. 57, No. 3. P. 264–269.

34. Posfay-Barbe K.M., Wagner N., Gauthey M., et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families // *Pediatrics*. 2020. Vol. 146, No. 2. P. e20201576. DOI: 10.1542/peds.2020-1576
35. Razavi A., Davoodi L., Shojaei L., et al. COVID-19 in children: a narrative review // *Open Access Maced J Med Sci*. 2020. Vol. 8, No. T1. P. 23–31. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4714
36. Riou J., Althaus C.L. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020 // *Euro Surveill*. 2020. Vol. 25, No. 4. P. 2000058. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058
37. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10237. P. 1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
38. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children // *Nat Rev Immunol*. 2020. Vol. 20, No. 8. P. 453–454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-52020/06/18
39. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46. P. 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
40. Saleh N.Y., Aboelghar H.M., Salem S.S., et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics // *BMC Pediatrics*. 2021. Vol. 21. P. 144. DOI: 10.1186/s12887-021-02614-2
41. Simões e Silva A.C., Leal C.R. Is SARS-CoV-2 vertically transmitted? // *Front Pediatr*. 2020. Vol. 8. P. 276. DOI: 10.3389/fped.2020.00276
42. Song R., Han B., Song M., et al. Clinical and epidemiological features of COVID-19 family clusters in Beijing, China // *J Infect*. 2020. Vol. 81, No. 2. P. E26–E30. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.018
43. Stringhini S., Wisniak A., Piumatti G., et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study // *Lancet*. 2020. Vol. 396, No. 10247. P. 313–319. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31304-02020/06/15
44. Terpos E., Ntanas-Stathopoulos I., Elalamy I., et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am J Hematol*. 2020. Vol. 95, No. 7. P. 834–847. DOI: 10.1002/ajh.25829
45. To K.K.W., Tsang O.T.Y., et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, No. 15. P. 841–843. DOI: 10.1093/cid/ciaa149
46. Totura A.L., Baric R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon // *Curr Opin Virol*. 2012. Vol. 2, No. 3. P. 264–275. DOI: 10.1016/j.coviro.2012.04.004
47. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10239. P. 1771–1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
48. Visveswaran G.K., Morparia K., Narang S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and thrombosis: phlegmasiaceruleadolenspresenting with venous gangrene in a child // *J Pediatr*. 2020. Vol. 226. P. 281–284. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.032
49. Wang L., Shi Y., Xiao T., et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (first edition) // *Ann Transl Med*. 2020. Vol. 8, No. 3. P. 47. DOI: 10.21037/atm.2020.02.20
50. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March, 2020. Режим доступа: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-%2D-%2D-11-march-2020>. Дата обращения: 02.03.2022.
51. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 13. P. 1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
52. Wysocki J., Schulze A., Battle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, No. 12. P. 886. DOI: 10.3390/biom9120886
53. Xu Y., Li X., Zhu B., et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding // *Nat Med*. 2020. Vol. 26. P. 1–4. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4
54. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med*. 2020. Vol. 8, No. 4. P. 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
55. Zachariah Ph., Johnson C.L., Halabi K.C., et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City // *JAMA Pediatr*. 2020. Vol. 174, No. 10. P. e202430. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430
56. Zhang W., Du R.H., Li B., et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes // *Emerg Microbes Infect*. 2020. Vol. 9, No. 1. P. 386–389. DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071

57. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // Chin J Epidemiol. 2020. Vol. 41, No. 2. P. 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
58. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., et al. COVID-19 and the cardiovascular system // Nat Rev Cardiol. 2020. Vol. 17. P. 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5
59. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis. Treatment and Prevention Options in Children // Pediatr Infectious Disease Journal. 2020. Vol. 39, No. 5. P. 355–368. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660

◆ Information about the authors

Natalya A. Belykh – MD, PhD, Dr. Sci. (Med), Professor, Head, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatric of Postgraduate Education. Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: nbelyh68@mail.ru

Olga A. Solovyova – Postgraduate Student, Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatric of Postgraduate Education. Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: olgasolovejka@yandex.ru

Natalya A. Anikeeva – MD, PhD, Associate Professor Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatric of Postgraduate Education. Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: natasha782@inbox.ru

◆ Информация об авторах

Наталья Анатольевна Белых – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО. ФГБУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: nbelyh68@mail.ru

Ольга Анатольевна Соловьева – аспирант кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО. ФГБУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: olgasolovejka@yandex.ru

Наталья Александровна Аникеева – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО. ФГБУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: natasha782@inbox.ru

ТЕРАПИЯ ПСОРИАЗА – ИСКУССТВО, ОСНОВАННОЕ НА ОПЫТЕ?

© Д.В. Заславский¹, И.Н. Чупров², Р.А. Насыров¹, О.Л. Красногорская¹, Е.С. Большакова¹, Е.С. Манылова¹, О.К. Минеева¹, Л.Н. Дроздова¹, К.В. Штернлихт¹, А.А. Сыдилов³, К.А. Коваленко¹, А.П. Бражникова¹, Д.В. Козлова¹

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

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

³ Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Республика Узбекистан

Для цитирования: Заславский Д.В., Чупров И.Н., Насыров Р.А., Красногорская О.Л., Большакова Е.С., Манылова Е.С., Минеева О.К., Дроздова Л.Н., Штернлихт К.В., Сыдилов А.А., Коваленко К.А., Бражникова А.П., Козлова Д.В. Терапия псориаза — искусство, основанное на опыте? // Педиатр. — 2021. — Т. 12. — № 6. — С. 77–88. <https://doi.org/10.17816/PED12677-88>

Поступила: 20.10.2021

Одобрена: 11.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Псориаз — хроническое иммуно-ассоциированное воспалительное заболевание кожи с поражением опорно-двигательного аппарата мультифакториальной природы с наличием фенотипического разнообразия в общей популяции, а также большого числа коморбидных заболеваний у пациентов. Генерализованная форма пустулезного псориаза, исторически считавшаяся одним из вариантов течения псориаза, сегодня частью авторов классифицируется как сочетающееся с вульгарной формой отдельное состояние, генетически отличное. Триггером к проявлению пустулезной формы может послужить выбранная тактика терапии вульгарного псориаза. Несмотря на наличие современных данных об иммунопатогенезе заболевания, нет стандартизированных методов лечения, способных учитывать индивидуальные особенности больных, что вдвойне актуально в детской практике, так как арсенал средств, одобренных для применения, ограничен. Представлено описание клинического случая пациента с прогрессирующим бляшечным псориазом, ранее длительно получавшего системную и наружную терапию глюкокортикостероидами, которая не позволила взять течение заболевания под контроль, а наоборот стала причиной возникновения осложнений. Приведенный нами пример из клинической практики позволяет заострить внимание на проблеме осложнений классической терапии псориаза и тонкостях назначения как топических, так и системных препаратов. Системная терапия нуждается в разработке алгоритмов, основанных на объективных критериях диагностики и результатах исследований эффективности и безопасности современных лекарственных средств в детской практике.

Ключевые слова: псориаз; педиатрия; устекинумаб; генно-инженерная биологическая терапия; метотрексат.

IS PSORIASIS THERAPY AN ART BASED ON EXPERIENCE?

© Denis V. Zaslavsky¹, Igor N. Chuprov², Ruslan A. Nasyrov¹, Olga L. Krasnogorskaya¹, Elena S. Bolshakova¹, Elena S. Manylova¹, Olga K. Mineeva¹, Lyudmila N. Drozdova¹, Ksana V. Shternliht¹, Akmal A. Sidikov³, Kseniya A. Kovalenko¹, Alena P. Brazhnikova¹, Dariya V. Kozlova¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

³ Fergana Medical Institute of Public Health, Fergana, Uzbekistan Republic

For citation: Zaslavsky DV, Chuprov IN, Nasyrov RA, Krasnogorskaya OL, Bolshakova ES, Manylova ES, Mineeva OK, Drozdova LN, Shternliht KV, Sidikov AA, Kovalenko KA, Brazhnikova AP, Kozlova DV. Is psoriasis therapy an art based on experience? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):77-88. <https://doi.org/10.17816/PED12677-88>

Received: 20.10.2021

Revised: 11.11.2021

Accepted: 29.12.2021

Psoriasis is a chronic immune-associated skin disease of a multifactorial nature with phenotypic diversity in the general population, as well as a large number of comorbid diseases in patients. The generalized pustular psoriasis, historically was considered one of the variants of the course of psoriasis. Today some authors classify it as a genetically different condition combined with a plaque psoriasis. The selected tactics of psoriasis therapy can become a trigger for the manifestation of a pustular form. Despite the availability of modern data on the immunopathogenesis of the disease, there are no standardized methods of treatment that can take into account the individual characteristics of patients, which is doubly important in pediatric practice, since the arsenal of drugs approved for use is limited. We demonstrate the clinical case of a patient with progressive plaque psoriasis, earlier getting systemic and topical corticosteroids for a long time. This therapy did not allowed to take the course of the disease under control, even more it caused appearance of complications. Our clinical example from practice allows us to focus on the problem of complications of classical therapy for psoriasis and the intricacies of prescribing both topical and systemic drugs. Systemic therapy requires the development of algorithms based on objective diagnostic criteria and the results of studies on the effectiveness and safety of modern drugs in pediatric practice.

Keywords: psoriasis; pediatrics; ustekinumab; biologic therapy; methotrexate.

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — это хроническое аутоиммунное мультисистемное заболевание, которым на сегодняшний день страдает около 1 % детей в популяции [12]. Распространенность псориаза среди детей в возрасте 0–14 лет в 2020 г. составила 68,1 на 100 тыс., заболеваемость — 20,0 на 100 тыс. соответствующего населения. Самыми высокими являются показатели распространенности и заболеваемости псориазом среди детей в возрасте 15–17 лет: 276,4 и 75,0 на 100 тыс. в 2020 г. соответственно. Пики манифестации заболевания: у мальчиков — в 14–17 лет, у девочек — в 6–7 лет. В 2017 г. в кожной клинике СПбГПМУ количество детей с псориазом составляло 12,8 % (240 человек), а к 2019 г. их доля возросла до 20 % (278 детей). Заболевание характеризуется полигенным типом наследования, хроническим рецидивирующим течением [4, 20]. Долгое время β -гемолитический стрептококк, а именно его токсины, считали в качестве главного триггерного фактора манифестации и обострений псориаза. В настоящее время у детей более часто выявляется золотистый стафилококк и гемофильная палочка [5]. У трети пациентов дебют заболевания происходит в детском возрасте, а у подавляю-

щего большинства — в подростковом. Клиническая картина псориаза у детей грудного и раннего детского возраста может существенно отличаться от таковой у детей юношеского возраста и взрослых. Так, вплоть до школьного возраста ребенка с псориазом может мучить выраженный зуд, а высыпания могут характеризоваться наличием экссудативного компонента, что связано с анатомо-физиологическими особенностями кожи детей [10]. В последние годы также был выделен ряд ассоциированных с псориазом заболеваний: ожирение, метаболический синдром, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, инсулинорезистентность, болезнь Крона и депрессия [3, 24].

Как правило, лечение пациента детского возраста как с ограниченными, так и с распространенными формами заболевания начинается с наружной терапии, и на сегодняшний день наиболее популярными являются топические глюкокортикостероиды. Стоит отметить, что данный вид терапии имеет широкий перечень осложнений, особенно при долгосрочном использовании. Потому в последние годы большое внимание мировым научным сообществом уделено разработке не только системных, но и наружных таргетных препаратов [1, 7, 21, 37].

Альтернативные топические препараты для лечения псориаза

Наименование	Группа препарата	Механизм действия
Тофацитиниб	Ингибитор JAK1/3, а также частично JAK2	Подавляет передачу цитокиновых сигналов по пути JAK/STAT, останавливает транскрипцию ДНК
Руксолитиниб	Ингибитор JAK1/2	
Барицитиниб	Ингибитор JAK1/2	
PAP-1	Ингибитор калиевых каналов резидентных Т-клеток памяти	Блокирует каналы оттока калия, из-за чего в клетку не поступает кальций и Т-клетки памяти не активируются
rS3-PA	Топический ингибитор Stat3	Блокирует передачу цитокиновых сигналов по внутриклеточным сигнальным путям с участием Stat3
SIS3	Топический ингибитор Smad3	Блокирует передачу пролиферативных сигналов по внутриклеточным сигнальным путям с участием Smad
ASB16165	Топический ингибитор фосфодиэстеразы 7	Блокирует продукцию провоспалительных цитокинов
Кризaborол	Топический ингибитор фосфодиэстеразы 4	
PF-06763809	Топический ингибитор рецептора ROR	Блокировка транскрипционного фактора RORC2 приводит к остановке синтеза провоспалительных цитокинов
AVX001	Топический ингибитор фосфолипазы A2	Блокирует распад глицерофосфолипидов, из которых происходит синтез провоспалительных молекул, в том числе TNF- α
DZ2002	Топический ингибитор гидролаз	Подавляет экспрессию TLR на поверхности антиген-презентирующих клеток, активацию Т-клеток и синтез провоспалительных цитокинов
Тапинароф	Агонист арилуглеводородных рецепторов кератиноцитов, фибробластов и иммунокомпетентных клеток	Молекула препарата связывается с арилуглеводородным рецептором, который является лиганд-зависимым фактором транскрипции. Соответственно, рецептор не получает транскрипционных сигналов, что приводит к остановке пролиферации эпителия, а также остановке продукции провоспалительных цитокинов иммунными клетками

Сравнивая курацию пациентов с псориазом взрослого и детского возраста, необходим более системный междисциплинарный подход в отношении псориаза в педиатрии, так как учет каждой сопутствующей или ассоциированной патологии может сыграть весомую роль в формировании терапевтической тактики для индивидуума. Стоит отметить, что арсенал разрешенных к применению у детей средств ограничен.

Понятие классической терапии псориаза у детей со среднетяжелой или тяжелой степенью тяжести включает неселективные иммунодепрессанты, а лучшая альтернатива ей на сегодняшний день — это генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ), в связи с высокой селективностью к определенному таргету и меньшим системным воздействием. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению и наблюдению детей, больных псориазом, на территории Российской Федерации первой линией терапии признан препарат метотрексат — неселективный ингибитор клеточного цикла (дигидрафолатредуктазы) [6]. Для сравнения, в зарубежных исследованиях и алгоритмах по лечению детей с псориазом, в эпоху биологической терапии, метотрексат упоминается уже в качестве золотого стандарта в прошедшем времени [24]. Также среди классических методов терапии больного псориазом средней и тяжелой степени тяжести ребенка в отечественных рекомендациях фигурируют такие препараты, как циклоспорин, ацитретин, сульфасалазин, антибактериальная терапия против гемолитического стрептококка [8].

Стоит отдельно отметить применение топических и системных глюкокортикостероидов (ГКС) у детей в связи с их возрастными особенностями строения органов и функционирования систем. Топические ГКС I–III класса потентности применимы исключительно коротким курсом не более 14 дней в связи с высоким риском появления осложнений. Доподлинно известно, что при длительном использовании стероидные средства инициируют появление стрий (стрии — растяжения, рубцовая атрофия, «растяжки»; *striae distensae*, stretchmarks), которые, к сожалению, не поддаются косметической коррекции даже в долгосрочной перспективе [28, 32]. Показаниями к системному введению ГКС на территории Российской Федерации считаются распространенные формы заболевания, торпидное течение, а также стадия прогрессирования псориаза. В то же время широко известно, что длительное применение системных ГКС может привести к генерализации кожного процесса с развитием эритродермии и даже пустулезного псориаза, а именно

эти состояния могут представлять угрозу жизни ребенка [8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

(осложнений от лечения пациентки юношеского возраста с бляшечным псориазом длительным курсом топических и системных глюкокортикостероидов)

Пациентка, 17 лет, поступила на кожно-венерологическое отделение СПбГПМУ с диагнозом вульгарного псориаза, бляшечная форма, в сентябре 2020 г. Из анамнеза известно, что пациентка впервые отметила появление высыпаний на коже спины в сентябре 2019 г. При обращении в кожно-венерологический диспансер по месту жительства девочке был поставлен диагноз атопического дерматита и назначена десенсибилизирующая терапия, антигистаминные средства и топические кортикостероиды II класса (американская система). Подобный подход несколько видоизменил высыпания, но не привел к их разрешению. В начале 2020 г. у девочки появились новые высыпания на коже туловища, для курации которых был повторно назначен топический препарат с содержанием ГКС II класса потентности. На фоне применения средства элементы распространялись, и было принято решение о назначении системного цитостатического препарата (циклоспорин) в суточной дозе 300 мг [6 мг/(кг · сут)] в сочетании с топическим ГКС II класса для ежедневного использования. Несмотря на превышение дозы цитостатического препарата, проводимое лечение не позволило добиться контроля над заболеванием, и в июле в условиях дневного стационара кожно-венерологического диспансера по месту жительства была предпринята попытка добавить в терапию системные ГКС. Девочка начала получать ежедневные инфузии преднизолона с 90 мг/сут с последующим снижением дозы. Всего было проведено 5 процедур, после чего на дозе в 60 мг преднизолона терапия была прервана в связи с требованием родителей о переводе в другое медицинское учреждение. Так, в августе 2020 г. девочка поступила на обследование и лечение в клинику кожных болезней СПбГПМУ.

При поступлении состояние пациентки расценивалось как тяжелое по совокупности клинических данных. Девочка предъявляла жалобы на боли в коленных суставах. Поражение кожного покрова носило распространенный характер (волосистая часть головы, туловище, предплечья и бедра, более по разгибательной поверхности) и было представлено обширными инфильтрированными эритематозными очагами, с синюшным оттенком в области



Рис. 1. Генерализованные высыпания при возникновении пустулезного псориаза на фоне длительного лечения топическими и системными глюкокортикостероидами

Fig. 1. Generalized pustular psoriasis manifested on the background of long-term usage of topical and systemic corticosteroids

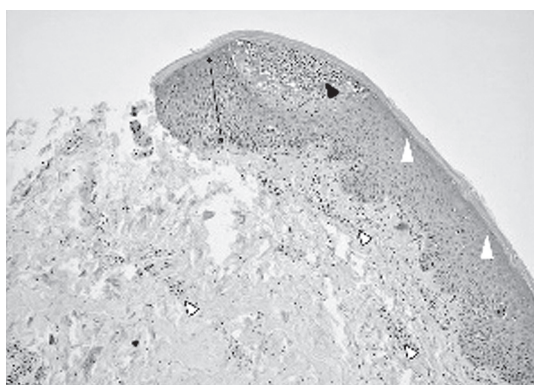


Рис. 2. Микрофотография, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. В эпидермисе определяется регулярный акантоз (черная двусторонняя стрелка), агранулез (белые треугольники), микроабсцесс Мунро (черная стрелка), в сосочковой и ретикулярной дерме определяется гетерогенный периваскулярный инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов с примесью нейтрофилов (белые стрелки)

Fig. 2. Micrograph, hematoxylin-eosin staining, $\times 200$. There is a regular acanthosis in the epidermis (black double arrowheads), agranulosis (white triangles), Munromicroabscess (black arrow), heterogeneous perivascular infiltrate of lymphocytes, histiocytes with an admixture of neutrophils (white arrows) is determined in the papillary and reticular dermis

нижних конечностей, гирляндообразной и круговидной формы с тенденцией к слиянию (рис. 1). На поверхности очагов наблюдались мелкие пустулезные элементы, расположенные преимущественно по периферии, а также зоны массивной десквамации, наиболее выраженные на коже межлопаточной области, лица и над грудиной. Ногтевые

пластинки нижних конечностей имели признаки псориатической ониходистрофии: дистальный онихолизис, симптом «масляного пятна», часть ногтевых пластин обеих стоп имела «наперстковидные» вдавления и койлоники. На момент первичного осмотра индексы оценки степени тяжести псориаза составили: BSA (Body Surface Area) — 72 %, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) — 35,4. На коже внутренних поверхностей бедер и нижней трети туловища определялись крупные стрии шириной до 3 см и длиной до 20 см (рис. 1).

Клинических и лабораторных данных о системном поражении не обнаружено. На основании анамнеза о ранее существовавшем вульгарном псориазе, результатов патоморфологического исследования (рис. 2), выявившего нейтрофильные пустулы и псориазиформные изменения эпидермиса, а также морфологии высыпаний, возникших после отмены глюкокортикостероидов, был установлен диагноз: «Генерализованный пустулезный псориаз, аннулярная форма, тип Milian – Katchoura».

На первом этапе лечения наш подход заключался в аккуратной и постепенной отмене назначенных ранее препаратов. Так, циклоспорин возобновили в дозе 2,5 мг/(кг · сут) (минимальная рекомендуемая доза) с постепенным снижением до полной отмены (рекомендуется доза по 0,5 мг/кг с шагом в 2 нед.) [33] и перевели пациентку на пероральный прием преднизолона, начиная с минимальной дозы 7,5 мг/сут, с медленным снижением (допустимо снижение дозы на 2,5 мг каждые 3–5 дней) с опорой на состояние кожного покрова до полной отмены [16]. Следующим этапом была инициация ГИБТ. Пациентка получила 3 инъекции раствора устекинумаба по стандартному протоколу. Уже после индукционной дозы основная часть поражений разрешилась (PASI 90): остались единичные слабо инфильтрированные папулы в области волосистой части головы. По мере продолжения курса терапии кожа пациентки очистилась от высыпаний (PASI 100), однако стрии на коже бедер и туловища сохраняются и на сегодняшний день (рис. 3).

По нашему мнению, представленный клинический случай характеризуется развитием нескольких видов осложнений от проводимой терапии. Длительное применение цитостатического препарата в высокой дозе, а также попытка его «усиления» введением топических и системных ГКС с последующей резкой отменой оказались пусковыми факторами манифестации ГПП и привели к появлению необратимых изменений кожи девушки — стрий. Рекомендуемый в качестве первой линии терапии системный ретиноид ацитретин мы не рассматривали из-за относительного противопоказания у де-

вочек в репродуктивном возрасте и большого числа побочных эффектов, описанных в литературе [14]. Уменьшение дозы препарата, назначение желчегонных и гепатопротективных средств, как правило, нормализуют показатели липидного обмена [9]. В качестве препарата для таргетной терапии был выбран устекинумаб [ингибитор p40 субъединицы интерлейкинов 12 и 23 (IL-12, IL-23)] по нескольким соображениям: по данным литературы и нашим клиническим наблюдениям развивающийся парадоксальный псориаз на фоне терапии ингибиторами TNF (tumor necrosis factor — фактор некроза опухоли) имеет черты пустулеза [34]. Кроме того, устекинумаб обладает более выраженным стабилизирующим эффектом Т-хелперов 17-го типа за счет сочетанной блокировки рецепторов и IL-12, и IL-23, частота осложнений по данным обзоров в детской практике значительно ниже [15], с учетом пубертатного периода пациентки не исключена возможность случайной беременности, а в таком случае ингибиторы TNF не рекомендованы [13, 17].

Стоит отметить, что представленный случай характеризуется наличием как молниеносных и тяжелых, так и долгосрочных осложнений от классической терапии бляшечного псориаза. Так, к сожалению, последствия в виде стрий останутся неразрешимыми и отразятся на качестве жизни девушки.

Эпидемиологические данные о распространенности псориаза в мире варьируют в зависимости от географии и возраста пациентов, так, максимальная частота регистрации вульгарного псориаза у взрослых составляет 11,43 %, у детей — 1,37 %, тогда как ГПП является редким состоянием с частотой встречаемости 2–7 человек на миллион [18, 29]. Некоторые авторы классифицируют ГПП на типы от наиболее тяжелой формы (тип, описанный в 1910 г. Лео фон Цумбушем — Leo Ritter von Zumbusch [40]) до относительно доброкачественно протекающих вариантов: аннулярного ГПП, характерного для детей (ювенильного), и герпетиформного импетиго беременных, подчеркивая, что гетерогенность клинических признаков может находиться в зависимости от генетических и средовых факторов [31]. «Псориаз пустулезный доброкачественный», или аннулярная форма, впервые был описан в 1933 г. A. Milian и V. Katchoura [30], затем последовали публикации в 1959 г. S. Lapiere [25] и в 1966 г. R. Degos и соавт. [17], которые указывали на дебют болезни в детском возрасте, причудливую (круговидную, гирляндобразную) форму элементов, эфемерность пустул, более легкий характер течения, в сравнении с ГПП типа Цумбуша.

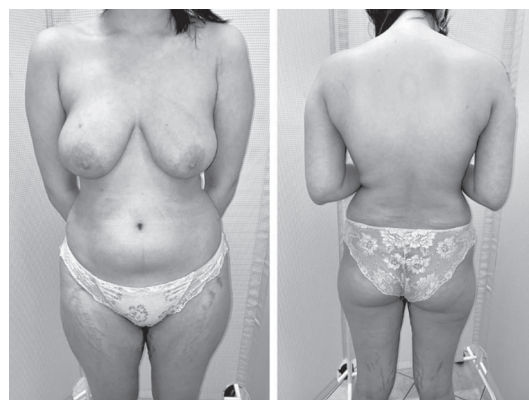


Рис. 3. Клинические фотографии пациентки после начала курса биологической терапии ингибитором интерлейкинов 12, 23 (устекинумаб). Высыпания на коже туловища и конечностей разрешились, PASI 90

Fig. 3. Clinical images of the patient after the initiation of biological therapy with interleukin 12 and 23 inhibitor (ustekinumab). Rashes on the skin of the trunk and limbs resolved, PASI 90

Общим для группы ГПП является наличие распространенных высыпаний нейтрофильных стерильных пустул, располагающихся на эритематозном фоне, триггером к появлению которых может стать отмена системных глюкокортикостероидов. Тип Цумбуша течет непредсказуемо — даже у одного и того же пациента тяжесть и выраженность системных проявлений могут варьировать от рецидива к рецидиву и достигать жизнеугрожающих состояний (сепсис, кардиореспираторная недостаточность и т. д.) [14, 19]. Для аннулярной формы не характерно наличие системных проявлений, а изолированное поражение кожи в ряде случаев разрешается самостоятельно. Среди описанных триггерных факторов особенно выделяют отмену системных/топических ГКС [23].

Клинически аннулярная форма почти неотличима от субкорнеального пустулеза Снеддона – Вилькинсона, однако анамнез предшествующего вульгарного псориаза и гистологические критерии (акантоз и паракератоз в эпидермисе, папилломатоз сосочков дермы, наличие спонгиозиформных субкорнеальных пустул) позволяют верифицировать ГПП [39].

В случае обнаружения в эпидермисе скопления антител класса IgA к десмоколлину-1 и/или десмоглеинам иммуногистохимическим методом можно говорить об IgA-пузырчатке типа субкорнеального пустулеза. Эта разновидность пузырьного дерматоза не имеет патогномоничных клинических или лабораторных признаков, отличных от субкорнеального пустулеза Снеддона – Вилькинсона, и диагноз можно установить только на основании

дополнительных серологических и/или иммунологических исследований [2, 36].

У пациентов с анамнезом приема лекарственных препаратов, в том числе и циклоспорина, необходимо проводить дифференциальную диагностику ГПП с острым генерализованным экзантематозным пустулезом. Заболевание развивается преимущественно у взрослых и клинически характеризуется внезапным появлением стерильных мелких (до 2 мм) пустул на отечной и эритематозной коже, сначала на лице или в интертригинозных областях, с последующим распространением на туловище и конечности, а также лихорадкой и изменением лабораторных показателей (нейтрофилез, эозинофилия). Гистопатологические данные свидетельствуют о развитии интерфейс-дерматита с некоторой псориазиформной гиперплазией эпидермиса и некротическими изменениями кератиноцитов, при этом спонгиозиформные субкорнеальные и/или внутриэпидермальные пустулы содержат не только нейтрофильные, но и эозинофильные лейкоциты.

Острый генерализованный экзантематозный пустулез обычно проходит в течение двух недель после отмены причинно-значимого препарата [35].

Особые трудности представляет курация пациентов с ГПП: во-первых, нет точных данных об иммунопатогенезе заболевания, на основании молекулярно-генетических исследований лишь у трети пациентов были выявлены мутации в гене *IL36RN*, кодирующем молекулу IL-36RA, что позволило предположить вклад гиперактивации иммунного ответа, реализуемый через семейство цитокинов IL-1 и предложить в качестве таргетной терапии антагонист рецептора IL-1 (анакинра) и ингибитор IL-1 β (гевокизумаб), но эти препараты не применяются у детей [22, 27, 38]; во-вторых, противоречивы данные об эффективности системной терапии с применением глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов, ГИБТ, так как многие из них, например метотрексат, ингибиторы TNF- α , преднизолон (и применение, и отмена), могут выступать в качестве триггерных для развития ГПП.

Обзор побочных эффектов препаратов, которые используют для лечения пациентов с различными формами псориаза, и эффективность и безопасность топических препаратов

Наименование препарата / фармакологическая группа	Возраст пациента	Нежелательные явления
Топические глюкокортикостероиды	Метилпреднизолон ацепонат — с 4 мес. Гидрокортизон 0,1 % — с 6 мес.; 1 % — с 1 года. Преднизолон 0,5 % — с 1 года. Флутиказон 0,05 % крем — с 6 мес.; 0,005 % мазь — с 1 года. Мометазон — с 2 лет	Атрофия эпидермиса и дермы, пиодермия, телеангиоэктазии, гипертрихоз, стероидные акне, стрии, синдром Кушинга, стероидный диабет, артериальная гипертензия
Ингибиторы кальциневрина: пимекролимус, такролимус	Пимекролимус — с 3 мес. Такролимус 0,03 % — с 2 лет. Такролимус 0,1 % — с 16 лет	Недолгосрочные местные реакции — жжение, эритема; фолликулит, герпетическая инфекция, акне, гиперэстезии
Кальципотриол	С 6 лет	Местные реакции (контактный дерматит), при передозировке — более 100 г/нед. — нарушения метаболизма кальция
Системные глюкокортикостероиды	С 3 лет*	Осложнения от лечения препаратами данной группы зависят от дозы и длительности применения и могут затрагивать каждую систему органов без исключения, потому целесообразен подбор минимально эффективной дозы и длительности курса, а также учет соотношения риск/польза
Системные ароматические ретиноиды (ацитретин)	Нет четкого регламента, назначение при особых показаниях	Хейлит, ксероз, зуд, носовые кровотечения, повышение уровня липидов крови и печеночных ферментов, тератогенность, костные изменения (гиперостоз)
Этретинат	Нет четкого регламента, назначение при особых показаниях	Ксероз кожи, кратковременное повышение уровня печеночных ферментов в крови, лактатдегидрогеназы, холестерина, триглицеридов, тератогенность, костные изменения (гиперостоз)

Обзор побочных эффектов препаратов, которые используют для лечения пациентов с различными формами псориаза, и эффективность и безопасность топических препаратов

Наименование препарата / фармакологическая группа	Возраст пациента	Нежелательные явления
Метотрексат	Не рекомендован для применения у детей младше 3 лет, в остальном — применение у детей по строгим показаниям в соответствии с рекомендуемыми дозами на единицу площади поверхности тела	Тошнота, рвота, утомляемость, гепатотоксичность, фиброз печени, отклонения в гематологических параметрах, легочная токсичность, лекарственные взаимодействия, инфекционные заболевания
Циклоспорин	С 1 года	Нефротоксичность, артериальная гипертензия, инфекционные заболевания, тошнота, диарея, миалгия, мигрень, электролитные нарушения, гиперлипидемия, гипертрихоз, гиперплазия десен, повышение риска возникновения злокачественных новообразований
Азатиоприн	Нет четкого регламента, назначение при особых показаниях	Миелодепрессия, повышенный риск инфекционных заболеваний, мегалобластный эритропоэз, тошнота, рвота, анорексия, артралгии, миалгии, эрозивно-язвенные поражения слизистой рта, токсический гепатит, появление риска развития злокачественных новообразований, нефротоксичность
Этанерцепт	С 6 лет	Повышенный риск инфекционных заболеваний, местные реакции, анафилаксия, продукция антинуклеарных антител, волчаночный синдром, панцитопения
Устекинумаб	С 6 лет	Нет сообщений о специфических нежелательных явлениях
Адалимумаб	С 4 лет	Повышенный риск инфекционных заболеваний, местные реакции, анафилаксия, появление антинуклеарных антител, волчаночный синдром, панцитопения, манифестация или обострение демиелинизирующих заболеваний
Секукинумаб	С 6 лет	Нет сообщений о специфических нежелательных явлениях
Инфликсимаб*	С 14 лет	Трансфузионные реакции в виде головных болей, тошноты, рвоты, болей в животе, бронхоспазма, повышенный риск инфекционных заболеваний, реакции гиперчувствительности замедленного типа, анафилаксия, появление антинуклеарных антител, волчаночный синдром, панцитопения, манифестация или обострение демиелинизирующих заболеваний

* С разрешения локального этического комитета

В-третьих, рандомизированные исследования терапии ГПП провести крайне затруднительно, так как количество пациентов незначительно, и в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход, вследствие наличия разнообразия клинических проявлений, зачастую угрожающих жизни, и коморбидных заболеваний у пациентов [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем случае мы опирались на данные упомянутых обзоров, клинических рекомендаций, существующих в Российской Федерации для детей, а также мультицентровых исследований по эффективности и безопасности системных препаратов и ГИБТ для лечения пациентов с вульгарным псориазом и ГПП.

Таким образом, необходимы точные критерии для назначения того или иного препарата, разработанные алгоритмы или иные рекомендации для профилактики и уменьшения побочных эффектов лечения, прогноза и контроля над течением заболевания. Положительные результаты оценки лечения пациентами влияют на деятельность медицинского персонала и повышают комплаентность терапии [6, 11].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Володин Н.Н., Самсыгина Г.А., и др. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Москва: Литтерра, 2007. 1163 с.
2. Бражникова А.П., Панеях М.Б., Горланов И.А., и др. Субкорнеальный пустулезный дерматоз Снеддона – Вилькинсона или iga-пузырчатка? // Фарматека. 2021. Т. 28, № 8. С. 156–161. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.8.156–161
3. Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П., и др. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 5. С. 88–90.
4. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика – путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 115–121. DOI: 10.17816/PED41115-121
5. Заславский Д.В., Раводин Р.А., Татарская О.Б., и др. Эритродермия: современные вопросы диагностики и лечения // Педиатр. 2014. Т. 5, № 1. С. 97–102.
6. Заславский Д.В., Харбедия Ш.Д., Хведелидзе М.Г., и др. Результаты оценки пациентами деятельности медицинского персонала // Материалы IX российско-немецкой научно-практической конференции Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова «Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении» / под ред. О.В. Кравченко, Г. Хана. Новосибирск: Сибирский центр деловых технологий; 2010. С. 28–29.
7. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абаева З.Р., и др. Иммунокоррекция в педиатрии. Москва: Медицина для всех, 2001. 237 с.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Псориаз у детей и взрослых. 2020. 66 с. Режим доступа: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4782548/>. Дата обращения: 02.11.2021.
9. Мурашкин Н.Н., Иванов А.М., Заславский Д.В., Камилова Т.А. Вопросы эффективности и безопасности применения системных ретиноидов в терапии акне у подростков // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 112–116.
10. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Чупров И.Н., и др. Дерматопатология воспалительных заболеваний кожи: монография. Ташкент: Baktria Press, 2014. 208 с.
11. Юрьев В.К., Заславский Д.В., Витенко Н.В., и др. Некоторые результаты оценки пациентами качества медицинской помощи // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2010. Т. 17, № 2. С. 5–7.
12. Menter A., Cordoro K.M., Dawn M.R., et al. Joint American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients // J Am Acad Dermatol. 2020. Vol. 82, No. 1. P. 161–201. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.049
13. Andrulonis R., Ferris L.K. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy // J Drugs Dermatol. 2012. Vol. 11, No. 10. P. 1240.
14. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era // Acta Derm Venereol. 2020. Vol. 100. P. adv00034.
15. Benson J.M., Peritt D., Scallan B.J., et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders // MABs. 2011. Vol. 3, No. 6. P. 535–545. DOI: 10.4161/mabs.3.6.17815
16. Buttgereit F., Da Silva J.A.P., Boers M., et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology // Ann Rheum Dis. 2002. Vol. 61, No. 8. P. 718–722. DOI: 10.1136/ard.61.8.718
17. Degos R., Civatte J., Arrouy M. Psoriasis et psoriasis pustuleux Xa type de erythema annulaire centrifuge (3 cas) // Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. 1966. Vol. 73, No. 4. P. 356–358.
18. Falto-Aizpurua L.A., Martin-Garcia R.F., Carrasquillo O.Y., et al. Biological therapy for pustular psoriasis:

- a systematic review // *Int J Dermatol*. 2020. Vol. 59, No. 3. P. 284–296. DOI: 10.1111/ijd.14671
19. Fujita H., Terui T., Hayama K., et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP // *J Dermatol*. 2018. Vol. 45, No. 11. P. 1235–1270. DOI: 10.1111/1346-8138.14523
 20. Goenaga-Vázquez Y., Lauk K.C., et al. Therapeutic challenges in managing pediatric psoriasis // *Int J Women's Dermatol*. 2020. Vol. 7, No. 3. P. 314–318. DOI: 10.1016/j.ijwd.2020.09.012
 21. Golubnitschaja O., Costigliola V., Benini A., et al. General Report & Recommendations in Predictive, Preventive and Personalised Medicine 2012: White Paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine // *EPMA J*. 2012. Vol. 3, No. 1. P. 14. DOI 10.1186/1878-5085-3-14
 22. Hussain S., Berki D.M., Choon S.E., et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135, No. 4. P. 1067–1070. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.09.043
 23. Karamfilov T., Wollina U. Juvenile generalized pustular psoriasis // *Acta DermVenereol*. 1998. Vol. 78, No. 3. P. 220. DOI: 10.1080/000155598441576
 24. Kittler N.W., Cordoro K.M. Pediatric Psoriasis Comorbidities // *Skin Therapy Lett*. 2020. Vol. 25, No. 5. P. 1–6.
 25. Lapiere S. Deux cas de psoriasis recidivants a elements evoluant de facon anoralement: Rapide en queue le jour // *Arch Belg Dermatol Syphiligr*. 1959. Vol. 15, No. 1. P. 7–12.
 26. Levin E.C., Debbaneh M., Koo J., et al. Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis // *J Drugs Dermatol*. 2014. Vol. 13, No. 3. P. 342–354.
 27. Mansouri B., Richards L., Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1 beta inhibitor gevokizumab // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 173, No. 1. P. 239–241. DOI: 10.1111/bjd.13614
 28. Mehta A.B., Nadkarni N.J., Patil S.P., et al. Topical corticosteroids in dermatology // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016. Vol. 82, No. 4. P. 371–378. DOI: 10.4103/0378-6323.178903
 29. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, No. 3. P. 205–212. DOI: 10.1111/jdv.13854
 30. Milian A., Katchoura V. Psoriasis pustuleux généralisé // *Bull Soc Fr Dermatol Syph*. 1933. Vol. 40. P. 851–853.
 31. Navarini A.A., Burden A.D., Capon F., et al. ERASPEEN Network: European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017. Vol. 31, No. 11. P. 1792–1799. DOI: 10.1111/jdv.14386
 32. Neve S., Kirtschig G. Elastotic striae associated with striae distensae after application of very potent topical corticosteroids // *Clin Exp Dermatol*. 2006. Vol. 31, No. 3. P. 461–462. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02090.x
 33. Robinson A., Van Voorhees A.S., Hsu S., et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation // *J Am Acad Dermatol*. 2012. Vol. 67, No. 2. P. 279–288. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.01.032
 34. Sfrikakis P.P., Iliopoulos A., Elezoglou A., et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction // *Arthritis Rheum*. 2005. Vol. 52, No. 8. P. 2513–2518. DOI: 10.1002/art.21233
 35. Sussman M., Napodano A., Huang S., et al. Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57, No. 10. P. 1004. DOI: 10.3390/medicina57101004
 36. Tsuruta D., Ishii N., Hamada T., et al. IgA pemphigus // *Clin Dermatol*. 2011. Vol. 29, No. 4. P. 437–442. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2011.01.014
 37. Uva L., Miguel D., Pinheiro C., et al. Mechanisms of Action of Topical Corticosteroids in Psoriasis // *Int J Endocrinol*. 2012. Vol. 2012. P. 561018.
 38. Viguier M., Guigue P., Pages C., et al. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations // *Ann Int Med*. 2010. Vol. 153, No. 1. P. 66–67. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00030
 39. Watts P.J., Khachemoune A. Subcorneal pustular dermatosis: a review of 30 years of progress // *Am J Clin Dermatol*. 2016. Vol. 17, No. 6. P. 653–671. DOI: 10.1007/s40257-016-0202-8
 40. Von Zumbusch L. Psoriasis and pustuloses exanthema // *Arch Dermatol Syphilol*. 1910. Vol. 99. P. 335–346.

REFERENCES

1. Baranov AA, Volodin NN, Samsygina GA, et al. Ratsional'naya farmakoterapiya detskikh zabolevanii. Moscow: Litterra; 2007. 1163 p. (In Russ.)
2. Brazhnikova AP, Paneyzh MB, Gorlanov IA, et al. Sneddon – Wilkinson subcorneal pustulosis or IgA pemphigus? *Farmateka*. 2021;28(8):156–161. (In Russ.) DOI: 10.18565/pharmateka.2021.8.156-161
3. Vasiliev AG, Zaslavsky DV, Trashkov AP, et al. Changes in the hormonal status of patients with focal psoriasis vulgaris. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2011;5:88–90. (In Russ.)
4. Gorbunova VN. Molecular genetics – the way to individual personalized medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2013;4(1):115–121. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED41115-121

5. Zaslavsky DV, Ravodin RA, Tatarskaya OB, et al. Erythroderma: the modern questions of diagnostics and treatment. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(1):97–102 (In Russ.)
6. Zaslavskii DV, Kharbediya ShD, Khvedelidze MG, et al. Rezul'taty otsenki patsientami deyatelnosti meditsinskogo personala. Proceedings of the IX Russian-German Scientific and Practical Conference of the Forum. R. Koch and I.I. Mechnikov "Novye gorizonty: innovatsii i sotrudnichestvo v meditsine i zdravookhranении". Kravchenko OV, Khan G, Eds. Novosibirsk: Sibirskii tsenter delovykh tekhnologii; 2010. P. 28–29. (In Russ.)
7. Kostinov MP, Bulgakova VA, Abaeva ZR, et al. Immunokorrekcija v pediatrii. Moscow: Medicina dlya vsekh; 2001. 237 p. (In Russ.)
8. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoi Federatsii. Klinicheskie rekomendatsii. Psoriaz u detei i vzroslykh. 2020. 66 p. (In Russ.) Available from: <https://baza-mpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4782548/>
9. Murashkin NN, Ivanov AM, Zaslavskiy DV, Kamilova TA. Studies on effectiveness and safety of system retinoids use in therapy of adolescent acne. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010;5:112–116.
10. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Chuprov IN, et al. Dermatopatologiya vospalitelnykh zabolevaniy kozhy. Tashkent: Baktria Press; 2014. 208 p. (In Russ.)
11. Yuryev VK, Zaslavsky DV, Vitenko NV, et al. Some results of the assessment of patients of the quality of medical care. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2010;17(2):5–7. (In Russ.)
12. Menter A, Cordoro KM, Dawn MR, et al. Joint American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161–201. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.08.049
13. Androlonis R, Ferris LK. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(10):1240.
14. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00034. DOI: 10.2340/00015555-3388
15. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3(6):535–545. DOI: 10.4161/mabs.3.6.17815
16. Buttgerit F, Da Silva JAP, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):718–722. DOI: 10.1136/ard.61.8.718
17. Degos R, Civatte J, Arrouy M. Psoriasis et psoriasis pustuleux type deerytheme annulaire centrifuge (3 cas). *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1966;73(4): 356–358.
18. Falto-Aizpurua LA, Martin-Garcia RF, Carrasquillo OY, et al. Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(3):284–296. DOI: 10.1111/ijd.14671
19. Fujita H, Terui T, Hayama K, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*. 2018;45(11):1235–1270. DOI: 10.1111/1346-8138.14523
20. Goenaga-Vázquez Y, Lauk KC, et al. Therapeutic challenges in managing pediatric psoriasis. *Int J Women's Dermatol*. 2020;7(3):314–318. DOI: 10.1016/j.ijwd.2020.09.012
21. Golubnitschaja O, Costigliola V, Benini A, et al. General Report & Recommendations in Predictive, Preventive and Personalised Medicine 2012: White Paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised Medicine. *EPMA J*. 2012;3(1):14. DOI: 10.1186/1878-5085-3-14
22. Hussain S, Berki DM, Choon SE, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):1067–1070. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.09.043
23. Karamfilov T, Wollina U. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1998;78(3):220. DOI: 10.1080/000155598441576
24. Kittler NW, Cordoro KM. Pediatric Psoriasis Comorbidities. *Skin Therapy Lett*. 2020;25(5):1–6.
25. Lapiere S. Deux cas de psoriasis recidivants a elements evoluant de facon anoralement: Rapide en quelques jours. *Arch Belg Dermatol Syphiligr*. 1959;15(1): 7–12.
26. Levin EC, Debbaneh M, Koo J, et al. Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):342–354.
27. Mansouri B, Richards L, Menter A. Treatment of two patients with generalized pustular psoriasis with the interleukin-1 beta inhibitor gevokizumab. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):239–241. DOI: 10.1111/bjd.13614
28. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, et al. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(4):371–378. DOI: 10.4103/0378-6323.178903
29. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):205–212. DOI: 10.1111/jdv.13854
30. Milian A, Katchoura V. Psoriasis pustuleux généralisé. *Bull Soc Fr Dermatol Syph*. 1933;40:851–853. (In French.)

31. Navarini AA, Burden AD, Capon F, et al. ERASPEEN Network: European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1792–1799. DOI: 10.1111/jdv.14386
32. Neve S, Kirtschig G. Elastotic striae associated with striae distensae after application of very potent topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(3):461–462. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02090.x
33. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(2):279–288. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.01.032
34. Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, et al. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2513–2518. DOI: 10.1002/art.21233
35. Sussman M, Napodano A, Huang S, et al. Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1004. DOI: 10.3390/medicina57101004
36. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol*. 2011;29(4):437–442. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2011.01.014
37. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Mechanisms of Action of Topical Corticosteroids in Psoriasis. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:561018.
38. Viguier M, Guigue P, Pages C, et al. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann Int Med*. 2010;153(1):66–67. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00030
39. Watts PJ, Khachemoune A. Subcorneal pustular dermatosis: a review of 30 years of progress. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(6):653–671. DOI: 10.1007/s40257-016-0202-8
40. Von Zumbusch L. Psoriasis and pustuloses exanthema. *Arch Dermatol Syphilol*. 1910;99:335–346.

◆ Информация об авторах

Денис Владимирович Заславский — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: Venereology@gmail.com

Игорь Николаевич Чупров — д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-4988-2014>; eLibrary SPIN: 2423-6196; e-mail: Igorchuprov@gmail.com

Руслан Абдуллаевич Насыров — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>; eLibrary SPIN: 5446-0950; e-mail: rrmmd@mail.ru

Ольга Леонидовна Красногорская — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 2460-4480; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Елена Семеновна Большакова — заведующая отделением дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Bolena2007@rambler.ru

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

◆ Information about the authors

Denis V. Zaslavsky – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN: 5832-9510; e-mail: Venereology@gmail.com

Igor N. Chuprov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of the Pathological Anatomy. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-4988-2014>; eLibrary SPIN: 2423-6196; e-mail: Igorchuprov@gmail.com

Ruslan A. Nasyrov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>; eLibrary SPIN: 5446-0950; e-mail: rrmmd@mail.ru

Olga L. Krasnogorskaya – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 2460-4480; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Elena S. Bolshakova – Head, Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Bolena2007@rambler.ru

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

◆ Информация об авторах

Ольга Константиновна Минеева – врач-дерматовенеролог. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: o-mine@yandex.ru

Людмила Николаевна Дроздова – врач-дерматовенеролог. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Luddrozd@mail.ru

Ксана Викторовна Штернлихт – врач-педиатр, заведующая детским приемным отделением. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Sara.shtern70@mail.ru

Акмал Абдирахарович Сыдилов – д-р мед. наук, профессор, ректор. Ферганский медицинский институт общественного здоровья Минздрава Республики Узбекистан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>; eLibrary: 3812-8400; e-mail: Medik-85@bk.ru

Ксения Александровна Коваленко – студентка кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4466-9583; e-mail: Zgbv00@mail.ru

Алена Петровна Бражникова – Ассистент кафедры, врач-дерматовенеролог. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9800-7133>; eLibrary SPIN: 1791-0736; e-mail: Alenapetrovna919@gmail.com

Дарья Васильевна Козлова – студентка, сотрудник отделения дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>; eLibrary SPIN: 3783-8565; e-mail: Dashaucheneya@yandex.ru

◆ Information about the authors

Olga K. Mineeva – Clinical Dermatovenereologist. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: o-mine@yandex.ru

Lyudmila N. Drozdova – Dermatovenereologist. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: luddrozd@mail.ru

Ksana V. Shternliht – Pediatrician, Head of the Department, Head of the children reception Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Sara.shtern70@mail.ru

Akmal A. Sidikov – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector. Fergana Medical Institute of Public health. Fergana Medical Institute of Public Health Ministry of health of Uzbekistan Republic. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0909-7588>; eLibrary: 3812-8400; e-mail: Medik-85@bk.ru

Kseniya A. Kovalenko – Student, Department of the Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4466-9583; e-mail: Zgbv00@mail.ru

Alena P. Brazhnikova – Dermatovenereologist, Assistant. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9800-7133>; eLibrary SPIN: 1791-0736; e-mail: Alenapetrovna919@gmail.com

Dariya V. Kozlova – Student, employee, Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>; eLibrary SPIN: 3783-8565; e-mail: Dashaucheneya@yandex.ru



СОЧЕТАНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У РЕБЕНКА

© М.Э. Лозовская¹, Ю.А. Яровая¹, Е.Б. Васильева¹, Л.В. Клочкова¹,
Е.А. Малышева², О.М. Носкова³

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

² Противотуберкулезный диспансер № 14, Санкт-Петербург, Россия;

³ Детская инфекционная больница № 3, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Лозовская М.Э., Яровая Ю.А., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Малышева Е.А., Носкова О.М. Сочетание туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и острого лимфобластного лейкоза у ребенка // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 89–96. <https://doi.org/10.17816/PED12689-96>

Поступила: 27.10.2021

Одобрена: 17.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

По данным научных исследований, злокачественные новообразования у детей относятся к медико-биологическим факторам риска развития туберкулеза. Напротив, возникновение онкологического заболевания у ребенка на фоне существующего туберкулезного процесса встречается крайне редко. Сочетание злокачественного новообразования и туберкулеза создает трудности в дифференциальной диагностике, лечении пациентов, профилактике обострений и рецидивов. В данной статье представлено клиническое наблюдение — развитие у ребенка 6 лет острого лимфобластного лейкоза на фоне туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов в процессе лечения. Туберкулез протекал благоприятно, несмотря на множественный семейный контакт у ребенка и устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам у взрослых родственников пациента. При дебюте острого лимфобластного лейкоза наблюдалось появление двусторонних инфильтратов в легких и плеврального выпота, которые не были связаны с туберкулезом. Проведенная специфическая полихимиотерапия острого лимфобластного лейкоза и продолжение химиотерапии туберкулеза привели к излечению от обоих заболеваний. Поддерживающая цитостатическая и иммуносупрессивная терапия острого лимфобластного лейкоза потребовала периодических курсов противорецидивной противотуберкулезной терапии в течение 5 лет. Через 10 лет наблюдения ребенок здоров. Таким образом, возможность редкого в клинической практике сочетания туберкулеза и острого лимфобластного лейкоза у детей следует учитывать при диагностике и лечении этих заболеваний. При проведении курсов иммуносупрессивной терапии острого лимфобластного лейкоза возникает риск реактивации туберкулеза. Необходимо рекомендовать длительное наблюдение таких детей фтизиатром и онкологом для профилактики рецидивов обоих заболеваний.

Ключевые слова: дети; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; острый лимфобластный лейкоз; сочетание туберкулеза и онкологии.

COMBINATION OF TUBERCULOSIS OF THE INTRA THORACIC LYMPH NODES AND ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN A CHILD

© Marina E. Lozovskaya¹, Yulia A. Yarovaya¹, Elena B. Vasilieva¹, Lyudmila V. Klochkova¹,
Elena A. Malysheva², Olga M. Noskova³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Children's TB Dispensary No. 14, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg City Children Infectious Diseases No. 3, Saint Petersburg, Russia

For citation: Lozovskaya ME, Yarovaya YuA, Vasilieva EB, Klochkova LV, Malysheva EA, Noskova OM. Combination of tuberculosis of the intra thoracic lymph nodes and acute lymphoblastic leukemia in a child. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):89-96. <https://doi.org/10.17816/PED12689-96>

Received: 27.10.2021

Revised: 17.11.2021

Accepted: 29.12.2021

According to scientific research, malignant neoplasms in children are biomedical risk factors for the development of tuberculosis (TB). On the contrary, the occurrence of oncological disease in a child against the background

of an existing tuberculous process is extremely rare. The combination of malignant neoplasm and tuberculosis creates difficulties in differential diagnosis, treatment of diseases, prevention of exacerbations and relapses. This article presents a clinical observation – the development of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a 6-year-old child against the background of TB of the intrathoracic lymph nodes during treatment. TB proceeded favorably despite multiple family contact in the child and resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs in adult relatives of the patient. At the onset of ALL, bilateral pulmonary infiltrates and pleural effusion were observed, which were not associated with TB. Specific polychemotherapy for ALL and continued chemotherapy for TB led to the cure of two diseases. Supportive cytostatic and immunosuppressive therapy for ALL required periodic courses of anti-relapse anti-tuberculosis therapy for 5 years. After 10 years of observation, the child is healthy. Thus, the possibility of a rare in clinical practice combination of TB and ALL in children should be taken into account in the diagnosis and treatment of these diseases. During courses of immunosuppressive therapy for ALL, there is a risk of reactivation of TB. It is necessary to recommend long-term observation of such children by a phthisiatrician and an oncologist to prevent recurrence of both diseases.

Keywords: children; tuberculosis of intrathoracic lymph nodes; acute lymphoblastic leukemia; combination of tuberculosis and malignancy.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) и онкологическое заболевание — частая сочетанная патология у взрослых, у которых рак легкого обычно развивается в результате метаплазии эпителия слизистой оболочки бронхов или участков эпителизации стенок каверн, что считается предраковыми изменениями [6, 8, 11]. У детей самым частым онкологическим заболеванием является острый лейкоз, при этом в структуре детских лейкозов доминирует острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), на долю которого приходится 75–80 % случаев [3, 4, 10]. Известно, что риск ребенка заболеть туберкулезом в большой степени определяется наличием сопутствующей патологии [2, 7]. Заболеваемость туберкулезом в группе детей с онкологическими заболеваниями в 11 раз выше, чем в общей популяции этой возрастной группы [15], у детей с острым лимфобластным лейкозом в 22 раза выше, чем у остальных детей [14]. При этом в 47 % случаев активный туберкулез развивался в течение первых пяти месяцев химиотерапии лейкоза, что свидетельствует о реактивации латентной инфекции на фоне иммуносупрессии [14]. Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями подвергаются повышенному риску развития туберкулеза из-за Т-клеточного иммунодефицита, связанного с заболеванием и/или его лечением [13]. В этом случае туберкулез, как правило, присоединяется к ранее возникшему онкологическому процессу. Таким образом, онкологические заболевания у детей относятся к медико-биологическим факторам риска туберкулеза [9]. Для определения риска развития туберкулеза у детей с лейкозами используют тесты *in vitro*, основанные на выработке интерферона-гамма клетками крови под воздействием специфичных антигенов микобактерий туберкулеза (МБТ) — Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) тесты [5, 12]. Напротив,

возникновение онкогематологического заболевания у ребенка на фоне уже существующего туберкулезного процесса является крайне редкой ситуацией, мы не обнаружили описания таких случаев в научной литературе. В связи с этим демонстрация данного клинического наблюдения представляет интерес с точки зрения как течения двух заболеваний, так и тактики дальнейшего наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 5 лет на момент выявления заболевания туберкулезом (2006 г. р.), житель Санкт-Петербурга. Из раннего анамнеза известно, что мальчик от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на сроке 26–27 нед., преэклампсией 2-й половины. Роды на сроке 35 нед., вес 2280 г, длина 44 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Анамнез по туберкулезной инфекции

Привит БЦЖ в родильном доме на 5-е сутки жизни, рубчик 3 мм. Ребенок из неблагоприятных социальных и эпидемиологических условий. С возраста 1 год (2007) состоял на диспансерном наблюдении по поводу множественного семейного туберкулезного контакта. Всего в семье четверо больных туберкулезом (помимо данного ребенка): бабушка — выявлена в марте 2007 г. с диссеминированным туберкулезом легких, выделением МБТ, чувствительных только к этамбутолу и высоким дозам изониазида, умерла в апреле 2007 г.; дедушка болен с 2010 г. — инфильтративный туберкулез легких, МБТ (+), чувствительность только к парааминосалициловой кислоте (ПАСК) и капреомицину, дважды оперирован; в последующем переход в хроническую форму, с 2011 г. проживает в другом регионе; мама больна с 2010 г. — инфильтративный туберкулез легких, МБТ (–), клиническое излечение от 2011 г.;

тетя больна с 2011 г. — очаговый туберкулез МБТ (–), клиническое излечение в том же году. Динамика пробы Манту с 2 ТЕ у ребенка: май 2007 г. — папула 6 мм, сентябрь 2007 г. — 17 мм, 2008 г. — 14 мм, 2010 г. — 12 мм, 2011 г. — папула 7 мм, что указывало на инфицированность МБТ с 2007 г. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в 2011 г. — папула 10 мм. Мальчик получил курсы превентивного лечения туберкулезной инфекции: в санатории «Малютка» в 2007 и 2008 гг. препаратами изониазид и пиразинамид (170 дней). Далее амбулаторно превентивные курсы в 2009 и 2010 гг. по 2 мес.

Перенесенные и сопутствующие заболевания. С возраста 1 год часто болел острой респираторной вирусной инфекцией, обструктивным бронхитом. В возрасте двух лет была диагностирована бронхиальная астма, атопическая, бытовая сенсibilизация. Приступы 3–4 раза в год, купировались ипратропия бромидом + фенотеролом, будесонидом ингаляционно. Получал базисную терапию салметеролом + флутиказоном. В период наблюдения по туберкулезу приступов бронхиальной астмы не было. Из детских инфекций перенес ветрянную оспу в 3 года.

Наследственность. У матери в детском возрасте было заболевание крови (документов нет).

Анамнез заболевания. В процессе диспансерного наблюдения по туберкулезному контакту, в связи с положительной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, проведена впервые мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости 22.08.2011 (рис. 1) с внутривенным контрастированием. Заключение: «В легких без очаговых и инфильтративных изменений. Выявляются лимфоузлы трахеобронхиальной группы справа (до 8 мм), трахеобронхиальной группы слева (до 7 мм), лимфатические узлы корней легких с двух сторон (до 6 мм), бифуркационной группы (до 7 мм). В структуре лимфатических узлов корней легких и вдоль промежуточного бронха множественные кальцинаты».

Установлен диагноз: «Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональных, трахеобронхиальных групп с двух сторон, бифуркационной группы в фазе неполной кальцинации, МБТ (–)». Интенсивная фаза химиотерапии проведена в условиях стационара с 23.09.2011 по 21.03.2012. С учетом резистогаммы источника, возраста, переносимости противотуберкулезных препаратов и характера процесса подобран индивидуальный режим химиотерапии: амикацин, изониазид, ПАСК, этамбутол. Заболевание туберкулезом протекало с умеренно выраженными



Рис. 1. Пациент, 5 лет. Компьютерная томография грудной клетки (туберкулез внутригрудных лимфоузлов) от 22.08.2011

Fig. 1. Patient, 5 years old. Computed tomography of the chest (tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes), 22.08.2011

ми симптомами интоксикации: бледность, периорбитальный цианоз, периферический микрополиаденит. Физическое развитие: 4-е центильные коридоры по массе тела и росту. Клинический анализ крови при поступлении в стационар: гемоглобин (Hb) — 121 г/л, эритроциты (Er) — $4,2 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты (L) — $7,2 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы (п/я) — 2 %, сегментоядерные нейтрофилы (с/я) — 36 %, моноциты (мон.) — 4 %, эозинофилы (эоз.) — 15 %, лимфоциты (лимф.) — 42 %, базофилы (баз.) — 1 %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 4 мм/ч. Биохимические показатели в пределах нормы. Анализ мочи — в норме. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости без патологии. Фибробронхоскопия: «Слизистая оболочка трахеи и бронхов без воспалительных изменений. Рубцовые изменения на стенке верхнедолевого бронха слева». Исследования мокроты, промывных вод бронхов на МБТ отрицательны. На фоне проводимого лечения получена положительная динамика: исчезновение интоксикационного синдрома, прибавка массы тела (2,6 кг). Контрольная МСКТ от 20.02.2012, заключение: «Положительная динамика в виде уменьшения внутригрудных лимфоузлов, нарастания кальцинации». Выписан 23 марта 2012 г. из стационара на амбулаторное лечение, от санаторного лечения отказался. Основной курс лечения к моменту выписки составил 6 мес. Клинический анализ крови при выписке, 20.03.2012: Hb — 137 г/л, L — $7,4 \cdot 10^9/л$,

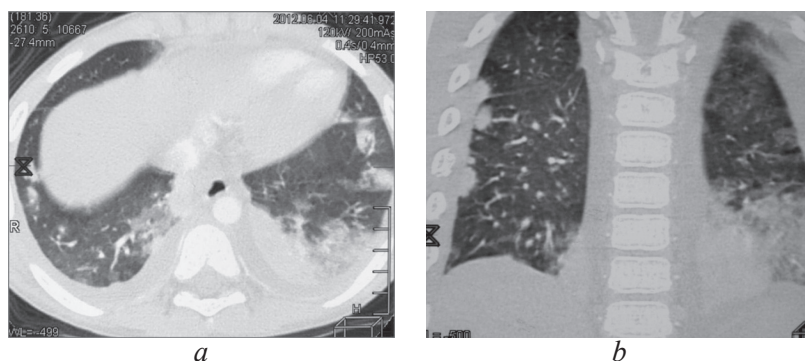


Рис. 2. Пациент, 6 лет. Компьютерная томография грудной клетки от 04.06.2012: множественные двусторонние субплевральные инфильтраты в легких, двусторонний гидроторакс (*a* — аксиальная проекция, *b* — фронтальная проекция)
Fig. 2. Patient, 6 years old. Computed tomography of the chest, 04.06.2012: multiple bilateral subpleural infiltrates in the lungs, bilateral hydrothorax (*a* — axial projection, *b* — frontal projection)

тромбоциты (Tr) — $214 \cdot 10^9/\text{л}$, п/я — 1 %, с/я — 49 %, мон. — 3 %, эоз. — 3 %, лимф. — 43 %, мон. — 4 %, СОЭ — 6 мм/ч. Фазу продолжения противотуберкулезной химиотерапии проводили двумя противотуберкулезными препаратами (изониазид + этамбутол) в противотуберкулезном диспансере. Переносимость лечения была хорошей. Последнее посещение диспансера перед ухудшением состояния 23.04.2012, был выполнен клинический анализ крови: Hb — 129 г/л, L — $5,5 \cdot 10^9/\text{л}$, п/я — 0, с/я — 48 %, эоз. — 5 %, лимф. — 43 %, мон. — 4 %, СОЭ — 16 мм/ч. Ребенок жалоб не предъявлял, при осмотре патологии не выявлено.

Резкое ухудшение состояния с середины мая 2012 г., когда появились боли в животе, бледность кожных покровов, лихорадка до фебрильных цифр. Обратились в поликлинику 23.05.2012, состояние расценено как острая респираторная вирусная инфекция, от госпитализации отказался. Выполнена обзорная рентгенограмма органов грудной полости — без патологии. Мама пациента из-за болей в животе у ребенка самостоятельно приняла решение о прекращении им приема противотуберкулезных препаратов. 30.05.2012 в связи с дальнейшим ухудшением состояния мальчик госпитализирован в Детскую инфекционную больницу № 5 с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз?», откуда переведен в отделение химиотерапии лейкозов Детской городской больницы № 1.

При поступлении в гематологическое отделение: состояние тяжелое. Жалобы на боли в животе, слабость, отсутствие аппетита, костные боли. Температура субфебрильная. Периферические лимфоузлы шейной группы, подмышечные, паховые до 1,0 см плотные, безболезненные. Живот увеличен за счет выраженной гепатоспленомегалии: печень +16 см, селезенка +14 см из-под края реберной дуги, очень плотные. Тоны сердца ясные,

ритмичные 110 в минуту. Одышки нет, частота дыхания 24 в минуту, дыхание жесткое, хрипов нет. В анализе крови от 31.05.2012: Eг — $3,84 \cdot 10^9/\text{л}$, Hb — 103 г/л, Tr — $129 \cdot 10^9/\text{л}$, L — $7,2 \cdot 10^9/\text{л}$, бласты — 27 %, п/я — 5 %, с/я — 6 %, мон. — 3 %, лимф. — 59 %, СОЭ — 43 мм/ч.

Миелограмма от 04.06.2012. Ядерность костного мозга — $250 \cdot 10^9/\text{л}$, бласты — 98,4 %. Иммунофенотипирование мононуклеаров костного мозга методом проточной цитометрии: ОЛЛ. Биохимия крови 04.06.2012: белок — 46 г/л, аланинаминотрансфераза — 52 Е/л, аспартатаминотрансфераза — 51 Е/л, билирубин — 11,8 мкм/л, мочевины — 2,5 мм/л, креатинин — 0,04 мм/л, мочевины — 0,13 мм/л, сахар — 4,7 мм/л, Na — 135 мм/л, K — 4,52 мм/л, Ca — 1,19 мм/л, лактатдегидрогеназа — 1275 Е/л.

МСКТ грудной полости 04.06.2012 (рис. 2, *a, b*): «КТ-картина множественных двусторонних субплевральных инфильтратов легочной ткани, двусторонний гидроторакс. Выраженная гепатоспленомегалия. Лимфоузлы средостения и корней легких стабильны, по сравнению с МСКТ от 20.02.2012 с признаками кальцинации в прежнем объеме». Исследования на МБТ мокроты, промывных вод бронхов (микроскопия, полимеразная цепная реакция, посев) отрицательны.

После консультации фтизиатра специфический характер диссеминации в легких отвергнут. В связи с возможностью прогрессирования туберкулеза 07.06.2012 возобновлена противотуберкулезная терапия тремя противотуберкулезными препаратами — изониазидом, пиразинамидом, этамбутолом.

Клинический диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, Common-иммунологический вариант, 1-я активная фаза». Сопутствующий: «Туберкулез внутригрудных лимфоузлов в фазе кальцинации. Бронхиальная астма, ремиссия».

С 07.06.2012 начато лечение ОЛЛ по программе ALL-MB-2008. Ребенок получал дексаметазон, винкристин, рубомицин на фоне массивной антибактериальной терапии (меропенем, амикацин, флуконазол). Отмечались осложнения: нейтропения, токсическое поражение печени, почек, полинейропатия, язвенно-эрозивное поражение пищевода с положительной динамикой на фоне проводимой терапии. Ремиссия достигнута к 36-му дню терапии ОЛЛ (12.07.2012). Миелограмма на 36-й день терапии. 12.07.12: ядерность костного мозга $40,0 \cdot 10^9/\text{л}$, бласты — 0,4 %. Проведены курсы консолидации 1, 2, 3. Состояние ребенка улучшилось, контрольное МСКТ-исследование легких 27.06.2012 выявило положительную динамику рассасывания инфильтративных изменений в легочной ткани, плеврального выпота. Однако в связи с появлением хрипов в легких 19.07.2012 выполнена контрольная МСКТ грудной клетки, на которой обнаружено появление множественных двусторонних очагов в легких (рис. 3).

20.07.12 проведена фибробронхоскопия со взятием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Исследование БАЛ на МБТ: полимеразная цепная реакция двукратно, микроскопия и посев отрицательны. Микроскопия и посев БАЛ на грибы выявили *Aspergilla niger*, диагностирован инвазивный аспергиллез. Проведен курс терапии противогрибковым препаратом вориконазолом с положительной динамикой клинической и лабораторной. МСКТ: контрольное обследование 21.08.2012 — без патологических изменений в легких. Всего на отделении гематологии ДГБ № 1 ребенок находился с 31.05.2012 по 06.02.2013 (с перерывами). Весь этот период мальчик наблюдался фтизиатром, получал противотуберкулезную терапию: изониазид (с 08.06.2012 по 25.10.2012), пиразинамид (с 08.06.2012 через день по 25.10.2012), этамбутол (08.06.2012–23.07.2012 через день), ПАСК (24.07.2012–28.10.2012). 25.10.2012 установлено клиническое излечение туберкулеза, перевод в группу III-Б диспансерного учета.

Поддерживающая терапия ОЛЛ проведена с 06.02.2013 по 19.08.2014 (назначены курсы метатрексата, дексаметазона), у ребенка констатирована стойкая ремиссия лейкоза. На фоне иммуносупрессивной терапии отмечались транзиторные изменения со стороны анализов крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) от 12.03.2014: Hb — $3,75 \cdot 10^9/\text{л}$, Hb — 105 г/л, Tg — $142 \cdot 10^9/\text{л}$, L — $2,9 \cdot 10^9/\text{л}$, п/я — 4 %, с/я — 41 %, мон. — 5 %, эоз. — 5 %, лимф. — 45 %, СОЭ — 16 мм/ч, с последующей нормализацией. В остальном состояние ребенка без патологических изменений.



Рис. 3. Пациент, 6 лет. Компьютерная томография грудной клетки 19.07.2012: появление множественных двусторонних очагов в верхних отделах легких

Fig. 3. Patient, 6 years old. Chest computed tomography 19.06.2012: the appearance of multiple bilateral foci in the upper lungs

Курсы противотуберкулезной химиотерапии двумя препаратами (изониазид + пиразинамид и изониазид + ПАСК) проводили в периоды иммуносупрессивной терапии. Поддерживающая терапия ОЛЛ прекращена с 2015 г. Противорецидивное лечение туберкулеза продолжал в 2014 и 2015 гг. в летний период в санатории «Петродворец» (режим химиотерапии изониазид + пиразинамид). После 2016 г. курсов противотуберкулезной химиотерапии не получал, но контроль в противотуберкулезном диспансере был продолжен. Особенность контрольной иммунодиагностики туберкулеза состояла в следующем. В связи с медотводом гематолога с момента заболевания ОЛЛ в 2012–2014 гг. кожные иммунологические пробы не проводили. В 2013 и 2014 гг. проведен *in vitro* IGRA-тест — T-SPOT.TB, результат положительный. В 2015 г. проба Манту с 2 ТЕ: папула 17 мм, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным — 20 мм. В связи с выраженной местной реакцией мать мальчика отказалась от дальнейшего проведения кожных проб. МСКТ органов грудной полости 2013, 2014, 2015 гг.: «Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Изменения во всех группах внутригрудных лимфатических узлов стабильны, их размеры и степень кальцификации не нарастают». Последнее обследование в противотуберкулезном диспансере проведено в 2018 г. Ребенку было 12 лет, здоров. Туберкулезный контакт отсутствует (мать и тетя — клиническое излечение, дедушка переехал в другой регион). T-SPOT.TB — положительный.



Рис. 4. Пациент, 12 лет. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки 16.08.2018 (6 лет наблюдения). Патологии не выявлено

Fig. 4. Patient, 12 years old. Plain X-ray of the chest organs 16.08.2018 (6 years of observation). No pathology was revealed

Обзорная рентгенограмма органов грудной полости — патологии не выявлено (рис. 4).

Клинический анализ крови — без патологии. Наблюдение в противотуберкулезном диспансере было завершено в 2018 г., в дальнейшем до настоящего времени наблюдается детской поликлиникой, здоров.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай представляет редкое наблюдение развития ОЛЛ у ребенка на фоне лечения ТБ внутригрудных лимфоузлов. Особенностью туберкулезного процесса стала тенденция к заживлению, несмотря на множественный туберкулезный контакт, лекарственную устойчивость МБТ у больных туберкулезом взрослых родственников, что свидетельствует о достаточно стойком противотуберкулезном иммунитете у ребенка. Причинно-следственной связи между ТБ и ОЛЛ в данном случае не просматривается, туберкулез хронологически был первым заболеванием. На этапе диагностики лейкоза возникла необходимость исключения обострения туберкулезного процесса, поскольку у ребенка появились множественные участки инфильтрации в легочной ткани и плевральный выпот. Наиболее вероятными причинами этих изменений были лейкозная инфильтрация легких, которая наблюдается у 60–90 % больных острым лейкозом [1], и неспецифическая (инфекционная) пневмония. На этапе терапии ОЛЛ вновь потребовалось исключение реактивации туберкулезного процесса в связи с появлением множественных двусторонних очагов в легких. Отсутствие МБТ в патологическом материале и об-

наружение *A. niger* позволило трактовать процесс как инвазивный аспергиллез на фоне снижения иммунологической реактивности организма при остром лейкозе. Быстрое рассасывание изменений в легких на фоне цитостатической и антибактериальной терапии, а затем антимикотической терапии подтвердило отсутствие прогрессирования ТБ. В дальнейшем на всех этапах лечения ОЛЛ ребенок получал «фтизиатрическое сопровождение» в виде продолжения основного курса противотуберкулезной терапии и противорецидивных курсов. Общий срок наблюдения ребенка в настоящее время составляет 10 лет от момента выявления ТБ и 9 лет от дебюта ОЛЛ. Таким образом, совместное наблюдение и лечение ребенка онкологами и фтизиатрами позволило добиться стойкого излечения мальчика, несмотря на серьезный прогноз по обоим взаимноотягощающим заболеваниям. Данный пример свидетельствует о необходимости онкологической настороженности детских фтизиатров, а также детских онкологов в отношении туберкулеза, поскольку возможно сочетание двух заболеваний: туберкулеза и лейкоза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аряев Н.Л., Котова Н.В., Старец Е.А., и др. Детская пульмонология / учебное пособие. Киев: Здоров'я; 2005. 607 с.
2. Васильева Е.Б., Ключкова Л.В., Король О.И., и др. Туберкулез у детей и подростков: Руководство. Санкт-Петербург: Питер, 2005. 424 с.
3. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. Санкт-Петербург: СПбМАПО, 2007. 213 с.
4. Казначеев К.С. Сложные вопросы ранней диагностики острого лейкоза у детей // Вестник НГУ. Серия:

- Биология, клиническая медицина. 2011. Т. 9, № 2. С. 211–214.
- Лозовская М.Э., Белушков В.В., Гурина О.П., и др. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей // Педиатр. 2014. Т. 5, № 3. С. 46–50. DOI: 10.17816/PED5346-50
 - Лозовская М.Э., Захарова О.П., Удальцова Е.Н. Туберкулез у подростков в современных условиях // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 5. С. 319–320.
 - Лозовская М.Э., Никифорова Н.А., Клочкова, и др. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге // Педиатр. 2018. Т. 9, № 5. С. 5–12. DOI: 10.17816/PED955-12
 - Малышева О.К., Шнигер Н.Ч., Молодык А.А. Выявление групп онкориска у больных инфильтративным туберкулезом легких // Пульмонология. 2000. № 1. С. 19–23.
 - Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Хитева А.Ю., и др. Онкологические заболевания как одна из проблем дифференциальной диагностики в туберкулезном стационаре для детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 4. С. 275–278. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-275-278
 - Ройтман Е.И., Сухов В.А., Мирошниченко О.М., Парфеева Е.А. Продолжительная ремиссия у ребенка с острым лимфобластным лейкозом // Вестник НГУ. 2016. Т. 97, № 6. С. 58–62.
 - Садовников А.А., Панченко К.И. Рак легкого на почве остаточных явлений после перенесенного туберкулеза // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2001. № 1. С. 51–57.
 - Carvalho A.C., Schumacher R.F., Bigoni S., Soncini E. Contact investigation based on serial interferon-gamma release assays (IGRA) in children from the hematology-oncology ward after exposure to a patient with pulmonary tuberculosis // Infection. 2013. Vol. 41, No. 4. P. 827–831. DOI: 10.1007/s15010-013-0450-y
 - Silva F.A., Matos J.O., de Q Mello F.C., Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignancies // Haematologica. 2005. Vol. 90, No. 8. P. 1110–1115.
 - Stefan D.C., Kruis A.L., Schaaf H.S., Wessels G. Tuberculosis in oncology patients // Ann Trop Paediatr. 2008. Vol. 28, No. 2. P. 111–116. DOI: 10.1179/146532808X302125
 - Wessels G., Hesselink P.B., Gie R.P., Nel E. The increased risk of developing tuberculosis in children with malignancy // Ann Trop Paediatr. 1992. Vol. 12, No. 3. P. 277–281. DOI: 10.1080/02724936.1992.11747585
- ## REFERENCES
- Aryaev NL, Kotova NV, Starec EA, et al. Detskaya pul'monologiya. Kiev: Zdorov'ya; 2005. 607 p. (In Russ.)
 - Vasil'eva EB, Klochko LV, Korol' OI, et al. Tuberkulez u detej i podrostkov: Rukovodstvo. Saint Petersburg: Piter; 2005. 424 p. (In Russ.)
 - Imyanitov EN, Hanson KP. Molekulyarnaya onkologiya: klinicheskie aspekty. Saint Petersburg: SPbMAPO; 2007. 213 p. (In Russ.)
 - Kaznatcheev KS. Complicated questions of early diagnostics of acute leukemia at children. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, Klinicheskaya Medicina*. 2011;9(2):211–214. (In Russ.)
 - Lozovskaya ME, Belushkov VV, Gurina OP, et al. Comparative Evaluation Of Innovative Diagnostic Tests For Latent And Active TB Infection In Children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(3):46–50. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED5346-50
 - Lozovskaya ME, Zaharova OP, Udalcova EN. Tuberkulez u podrostkov v sovremennykh usloviyakh. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(5):319–320. (In Russ.)
 - Lozovskaya ME, Nikiforenko NA, Klochko LV, et al. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(5):5–12. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED955-12
 - Malysheva OK, Shniguer NU, Molodyk AA. Detection of oncological risk groups in infiltrative lung tuberculosis patients. *Pulmonologiya*. 2000;(1):19–23. (In Russ.)
 - Panova LV, Ovsyankina ES, Khiteva AY, et al. Oncological diseases as one of the problems of differential diagnosis in a tuberculosis hospital for children and adolescents. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky*. 2020;99(4):275–278. (In Russ.)
 - Roitman EI, Sukhov VA, Miroshnichenko OM, Parfeyeva EA. Prolonged remission in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Vestnik NovSU*. 2016;97(6):58–62. (In Russ.)
 - Sadovnikov AA, Panchenko KI. Rak legkogo na pochve ostatoknykh yavlenii posle perenesennogo tuberkuleza. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;1:51–57. (In Russ.)
 - Carvalho AC, Schumacher RF, Bigoni S, Soncini E. Contact investigation based on serial interferon-gamma release assays (IGRA) in children from the hematology-oncology ward after exposure to a patient with pulmonary tuberculosis. *Infection*. 2013;41(4):827–831. DOI: 10.1007/s15010-013-0450-y
 - Silva FA, Matos JO, de Q Mello FC, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2005;90(8):1110–1115.

14. Stefan DC, Kruis AL, Schaaf HS, Wessels G. Tuberculosis in oncology patients. *Ann Trop Paediatr.* 2008;28(2): 111–116. DOI: 10.1179/146532808X302125
15. Wessels G., Hesselting P.B., Gie R.P., Nel E. The increased risk of developing tuberculosis in children with malignancy. *Ann Trop Paediatr.* 1992;12(3): 277–281. DOI: 10.1080/02724936.1992.11747585

◆ Информация об авторах

Марина Эдуардовна Лозовская — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Юлия Анатольевна Яровая — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: julia_yarova@mail.ru

Елена Борисовна Васильева — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: helenchern27@mail.ru

Людмила Владимировна Клочкова — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lklochkova@yahoo.com

Елена Александровна Малышева — врач-фтизиатр детского отделения. СПбГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ptd14@zdrav.spb.ru

Ольга Михайловна Носкова — заведующая туберкулезным отделением № 5. СПбГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dib_3@mail.ru

◆ Information about the authors

Marina E. Lozovskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Phthisiatry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Yulia A. Yarovaya – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Phthisiatry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: julia_yarovaya@mail.ru

Elena B. Vasilieva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Phthisiatry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: helenchern27@mail.ru

Lyudmila V. Klochkova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Phthisiatry. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lklochkova@yahoo.com

Elena A. Malysheva – Phthisiatrician of Pediatric Department. TB Dispensary No. 14, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ptd14@zdrav.spb.ru

Olga M. Noskova – Head of Tuberculosis Department No. 5. Children's Infectious Diseases Hospital No. 3, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dib_3@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

© М.Ю. Фомина¹, Е.В. Гуменник², Д.Д. Коростовцев¹, М.В. Ковеленова³

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

² Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия;

³ Клиника детской неврологии и эпилептологии ЕРІАУ, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Фомина М.Ю., Гуменник Е.В., Коростовцев Д.Д., Ковеленова М.В. Особенности структурной эпилепсии у детей, перенесших геморрагический инсульт // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 97–106. <https://doi.org/10.17816/PED12697-106>

Поступила: 19.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Актуальность изучения последствий геморрагических инсультов у детей раннего возраста обусловлена частотой цереброваскулярной патологии, формированием стойкого неврологического дефицита, в том числе постинсультной эпилепсии, высокой летальностью. Известно, что геморрагии диагностируют в первые 28 дней жизни у 6,7 из 100 000 младенцев, у детей с 28-го дня жизни до 18 лет – от 0,7 до 5,1 случая на 100 тыс. детского населения. Летальность при геморрагических и ишемических инсультах у детей составляет от 7 до 28 %. Эпилептические приступы острейшего и острого периода инсульта – прогностически неблагоприятные факторы течения заболевания. В статье приведены краткие литературные данные об этиологии и локализации геморрагических инсультов, их роли в формировании фармакорезистентной эпилепсии. Особое внимание уделено роли поздней геморрагической болезни новорожденных, сопровождающейся внутримозговыми кровоизлияниями, в формировании структурной эпилепсии в последующем. В работе представлены также собственные клинические наблюдения 25 пациентов, страдающих эпилепсией, после перенесенного геморрагического инсульта с описанием клинической картины, особенностей пароксизмальных состояний и их терапии, данных нейровизуализации, электроэнцефалографических феноменов. Представлен клинический пример, в котором рассмотрены клинико-анамнестические, электрофизиологические данные пациента с фармакорезистентной эпилепсией, развившейся вследствие перенесенного геморрагического инсульта на фоне поздней геморрагической болезни новорожденных.

Структурная эпилепсия у детей, формирующаяся после перенесенного геморрагического инсульта, сопровождается значимыми мультирегиональными повреждениями, выраженным неврологическим дефицитом и характеризуется фармакорезистентным течением.

Ключевые слова: инсульт; структурная эпилепсия; поздняя геморрагическая болезнь; новорожденные.

STRUCTURAL EPILEPSY IN CHILDREN WHO HAVE SUFFERED A HEMORRHAGIC STROKE

© Maria Yu. Fomina¹, Helena V. Gumennik², Dmitry D. Korostovtsev¹, Marina V. Kovelonova³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² St. Olga Children's City Hospital, Saint Petersburg, Russia;

³ EPIJAY Pediatric Neurology and Epileptology Clinic, Saint Petersburg, Russia

For citation: Fomina MYu, Gumennik HV, Korostovtsev DD, Kovelonova MV. Structural epilepsy in children who have suffered a hemorrhagic stroke. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):97-106. <https://doi.org/10.17816/PED12697-106>

Received: 19.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 29.12.2021

The relevance of studying the consequences of hemorrhagic strokes in young children is due to the frequency of cerebrovascular pathology, the formation of persistent neurological deficits, including post-stroke epilepsy, and high mortality. It is known that hemorrhages are diagnosed in the first 28 days of life in 6-7 out of 100,000 infants, in children from the 28th day of life to 18 years of age from 0.7 to 5.1 cases per 100 thousand children. Mortality in hemorrhagic and ischemic strokes in children ranges from 7 to 28%. Epileptic seizures of the acute and acute period of stroke are prognostically unfavorable factors of the course of the disease. The article presents brief literature data on the etiology and localization of hemorrhagic strokes, their role in the formation of pharmacoresistant epilepsy. Special attention is paid to the role of late hemorrhagic disease of newborns, accompanied by intracranial hemorrhages, in the formation of structural epilepsy in the future. The paper describes own clinical observations of 25 patients suffering from epilepsy after a hemorrhagic stroke with a description of the clinical picture, features of paroxysmal states and their therapy, neuroimaging data, electroencephalographic phenomena. A clinical example is presented in which the clinical, anamnestic, electrophysiological data of a patient with pharmacoresistant epilepsy developed as a result of a hemorrhagic stroke on the background of late hemorrhagic disease of newborns are considered.

Structural epilepsy in children, formed after a hemorrhagic stroke, is accompanied by significant multi-regional damage, pronounced neurological deficit and is characterized by a pharmacoresistant course.

Keywords: stroke; structural epilepsy; late hemorrhagic disease; newborns.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема инсульта у детей и подростков приобретает все большую актуальность, что связано, в частности, с совершенствованием методов нейровизуализации в педиатрии. Частота инсультов в детском возрасте составляет от 2 до 13 на 100 000 детей ежегодно, данная патология — одна из 10 самых частых причин детской смертности [22]. Частота встречаемости ишемических и геморрагических инсультов в детском возрасте примерно одинакова. Геморрагические инсульты в педиатрической практике встречаются у 50 % пациентов (у взрослых — 20 %) [11, 21]. К геморрагическим инсультам у детей и подростков относят внутримозговое кровоизлияние в сочетании с внутрижелудочковым кровоизлиянием или без него, нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние. В проведенном исследовании из 2,5 млн детей зарегистрировано 322 ребенка с инсультами вне неонатального периода (2,9 инсультов на 100 000 человек в год). Из них 140 ишемических (46 %) и 165 геморрагических инсультов. Средний возраст на момент нарушения мозгового кровообращения составил 13,1 года [19].

Существуют два возрастных пика в развитии инсультов у детей — до 1 года и подростковый период. Летальность достигает 12 % при ишемическом и 27 % при геморрагическом инсульте. Известно, что у 25 % детей наблюдается повторный эпизод нарушения мозгового кровообращения, стойкий неврологический дефицит формируется у 66 % детей [8].

Судорожные приступы при инсульте классифицируют по времени их возникновения на ранние судороги, которые развиваются в первые 48 ч заболевания, и поздние судороги — приступы со вторых суток до 4 нед. после инсульта. Важно подчеркнуть, что эпилептические приступы (даже повторные) при острой сосудистой недостаточности считать эпилепсией не следует. Эпилептические пароксизмы в острейший период инсульта в 85 % случаев — это приступы острого периода (острые симптоматические). Только в 15 % приступы, появившиеся в острейший период инсульта, можно рассматривать как дебют постинсультной (или локально обусловленной симптоматической) эпилепсии [1, 2]. У детей с нарушением мозгового кровообращения по времени возникновения пароксизмов выделяют следующие варианты су-

дорожных приступов: немедленные — в течение 24 ч; ранние — в течение 1 или 2 нед.; поздние — после 2 нед. (непровоцируемые). Постинсультная эпилепсия — это два непровоцированных приступа и более в течение более чем 24 ч, после 30-го дня от перенесенного инсульта [13, 17]. В настоящее время, согласно определению Международной противоэпилептической лиги, достаточно регистрации одного эпилептического приступа [21]. Современные исследователи предлагают выделять острые симптоматические судороги, которые развиваются в течение 7 дней от церебральной катастрофы и непровоцируемые судороги [18].

Структурная эпилепсия у взрослых пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, развивается в 3–9 % случаев. Согласно данным мультицентрового международного исследования Seizures After Stroke Study (припадки после инсульта) эпилептические приступы после ишемического инсульта в течение первого года наблюдались у 14 % пациентов и у 20 % после геморрагического инсульта [23]. При этом наличие второго непровоцированного припадка было зарегистрировано только у 2,8 % пациентов, что стало критерием постановки диагноза эпилепсии. По другим данным, риск развития эпилепсии у взрослых составляет 10–12 % за 5–10 лет [20].

Кумулятивный риск развития эпилепсии после инсультов у детей выше, чем у взрослых, этот показатель достигает 33 % при длительности наблюдения до 10 лет [19]. У 20 % детей, перенесших геморрагический инсульт, эпилепсия развивается в течение первых двух лет [15]. По данным этих авторов, у 80 % детей причиной геморрагических инсультов являются аномалии развития сосудов (60 %) и нарушения свертывания крови (до 20 %).

Кумулятивный риск развития эпилепсии у детей, перенесших инсульт в течение 5 лет наблюдения, составил 13 %, в течении 10 лет достигал 33 %. Кумулятивный риск эпилепсии после ишемических инсультов в течение 2 лет (исключая перинатальные инсульты) — 7 %. Изучение 73 детей, перенесших интрацеребральную геморагию, показало, что из 67 выживших детей у 14 развились спонтанные судороги в течение 2 лет (20 %), девять из них еще получали к тому времени «профилактическую» антиэпилептическую терапию [16].

Таблица 1 / Table 1

Этиология и локализация геморрагических инсультов у детей
 Etiology and localization of hemorrhagic strokes in children

Локализация и этиология / Location and Etiology	Перинатальные инсульты / Perinatal strokes (n = 20)	Инсульты в детском возрасте / Childhood strokes (n = 53)
Локализация / Location		
Паренхиматозные инсульты / Isolated parenchymal	3 (15 %)	29 (55 %)
Сочетанные инсульты / Combined	14 (70 %)	18 (34 %)
Интравентрикулярные инсульты / Isolated intraventricular	3 (15 %)	6 (11 %)
Этиология / Etiology		
Аневризмы / Aneurysm	0	5 (9 %)
Артериовенозные мальформации / Arteriovenous malformation	1 (5 %)	20 (37 %)
Кавернозные мальформации / Cavernous malformation	2 (10 %)	7 (13 %)
Аномалии развития вен / Developmental venous anomaly	0	1 (2 %)
Болезнь моямая / Moyamoya	0	1 (2 %)
Коагулопатии / Coagulopathy	5 (25 %)	6 (11 %)
Антикоагуляция / Anticoagulation	0	5 (9 %)
Невыясненные причины / Unknown	12 (60 %)	9 (17 %)

Изучение предикторов эпилепсии после перенесенного инсульта у детей — актуальная проблема. Наиболее значимыми считаются следующие факторы: супратенториальное вовлечение, геморрагия, вовлекающая кортикальные зоны, инсульт с тяжелым неврологическим дефицитом mRS > 3, судороги, возникающие через 15 дней и более после инсульта. Ишемия, вовлекающая кортикальные и кортикально-субкортикальные области, ишемия и продолжающийся неврологический дефицит, судороги в течение 14 дней после дебюта инсульта — предикторы второй линии [10, 24]. По данным других исследований, предикторами развития эпилепсии после инсульта у детей являются острые судороги, возраст (чем младше ребенок, тем выше риск, снижение возраста на 1 год повышает риск развития эпилепсии на 4 %), повышение внутричерепного давления, требующее острой интервенции, корковая локализация кровоизлияния. Дети, у которых развивается эпилепсия после перенесенного инсульта, имеют неблагоприятный прогноз по уровню психомоторного развития [15]. В табл. 1 представлены данные об этиологии и локализации инсультов у детей [14].

Причины перинатальных инсультов нередко остаются невыясненными, тогда как геморрагические нарушения у детей первых месяцев жизни являются urgentными состояниями с высоким риском неблагоприятного исхода и развития серьезных ос-

ложнений у выживших [7, 14]. В других литературных данных анализ причин тяжелых геморрагических нарушений у доношенных детей в возрасте 1–6 мес. (n = 41, период наблюдения — 2013–2017 гг.) показал, что в 68,3 % случаев причиной тяжелого геморрагического синдрома оказалось витамин К-дефицитное состояние. Значительно реже причинами тяжелого геморрагического синдрома были сепсис с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (9,7 %) и наследственные коагулопатии (4,9 %). В единичных случаях имели место тромбоцитопения (2,5 %), врожденная мальформация сосудов головного мозга (2,5 %) и ряд других более редких заболеваний (12,1 %) [4–6]. Из 280 детей, перенесших инсульт в период с 2013 по август 2015 г. (исключены дети с перинатальным инсультом и кровоизлияниями при тяжелых травмах головного мозга) диагноз эпилепсии впоследствии был установлен 24 детям (8,6 %). Ишемический инсульт диагностирован в 62 %, геморрагический — в 38 % случаев. С геморрагическим инсультом преобладали дети в возрасте до 3 лет, с ишемическим — от 6 до 14 лет. Чаще всего приступы дебютировали в период от 12 до 24 мес. после инсульта, более раннее появление приступов отмечено при геморрагическом инсульте, от 1 до 12 мес. (77 %). Только у 3 из 24 (12,5 %) детей приступы отмечались в острый период инсульта [12].

В течение 2017–2019 гг. на базе городского Санкт-Петербургского кабинета по лечению детей с эпилепсией наблюдалось 2700 человек. Всем детям проведено клиническое неврологическое исследование, электроэнцефалография, магнитная резонансная томография (МРТ) головного мозга. Среди них под наблюдением было 1570 детей со структурной эпилепсией, подтвержденной результатами МРТ. У 41 ребенка эпилепсия развилась вследствие перенесенного инсульта: ишемический инсульт зарегистрирован у 16 детей, геморрагический перенесли 25 из 41 пациента (62,5 %).

В данной работе представлены результаты собственных наблюдений за пациентами с эпилепсией, перенесших клинически проявившийся эпизод геморрагического инсульта с 28-го дня жизни до 18 лет с повторными неспровоцированными эпилептическими приступами, при этом необходимым условием было соответствие клинико-электрофизиологических и МРТ-данных, позволявших считать перенесенный инсульт наиболее вероятной причиной эпилепсии. Из исследования были исключены дети с перинатальным гипоксически-ишемическим повреждением центральной нервной системы, дети с изменениями на МРТ, позволявшими думать о перенесенном инсульте, но без регистрации в анамнезе события, которое бы отвечало клиническим критериями диагностики острого инсульта.

Выделено две группы детей в соответствии с причинами инсульта. Первая группа — 10 пациентов (40 %) с различными этиологическими факторами инсульта: аномалиями развития сосудов, болезнями крови и неизвестными причинами. Вторая группа — 15 детей с поздней геморрагической болезнью новорожденных, перенесших нарушение мозгового кровообращения. Возраст пациентов первой группы составил от 1 г. 10 мес. до 18 лет. Дебют геморрагического инсульта отмечался в различные возрастные периоды: от неонатального до 8 лет. Основная причина геморрагического инсульта — это врожденные аномалии развития сосудов головного мозга (7 детей). У одного пациента диагностированы гематологические нарушения, у ребенка в возрасте 21 дня инсульт развился во время оперативного вмешательства по поводу коррекции врожденного порока сердца. Осталась неустановленной причина инсульта у одной пациентки 13 лет. В настоящее время в группе детей, перенесших геморрагический инсульт, наблюдаются двигательные нарушения в виде гемипареза различной степени тяжести (4 ребенка) и спастического тетрапареза у одного пациента, речевые изолированные расстройства (афазия) — у 2 детей, грубое отставание в развитии, формирование симптомокомплекса детского

церебрального паралича диагностировано у двух пациентов. Не имеют очаговых неврологических симптомов и не отстают в развитии 2 ребенка. Ремиссия эпилепсии достигнута у 4 пациентов (не получают антиэпилептическую терапию два ребенка), приступы сохраняются на фоне приема противоэпилептических препаратов у 4 больных, фармакорезистентная терапия сформировалась у 2 пациентов.

У детей раннего возраста среди причин внутричерепных геморрагий доминирует геморрагическая болезнь новорожденных. Геморрагическая болезнь новорожденных, или витамин К-зависимый геморрагический синдром, — приобретенное или врожденное заболевание, проявляющееся повышенной кровоточивостью у новорожденных и детей первых месяцев жизни вследствие недостаточности факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), активность которых зависит от витамина К. Данное заболевание обусловлено физиологическим дефицитом витамина К у детей, находящихся на грудном вскармливании [4, 11]. Витамин К₁ (филлохинон) как оптимальное средство профилактики поздней геморрагической болезни позволяет практически полностью исключить это состояние, он не зарегистрирован в Российской Федерации в качестве препарата, корректирующего витамин К-дефицитный геморрагический синдром.

Для профилактики и лечения новорожденных с геморрагической болезнью используют витамин К₃ (менадиона натрия бисульфит). Симптомы заболевания появляются в период с 8-го дня после рождения до 6 мес. жизни, как правило, манифестация приходится на возраст 2–12 нед. Особенностью клинической картины поздней формы геморрагической болезни новорожденных является развитие внутричерепных кровоизлияний с частотой от 30 до 75 %, которые в 30–50 % случаев ведут к инвалидизации или летальному исходу. У части детей за некоторое время до кровоизлияния в мозг (от дня до недели) наблюдаются малые «предупреждающие» геморрагии [9]. По данным наших наблюдений, у 15 пациентов второй группы в основе инсульта лежала поздняя геморрагическая болезнь. Это дети с дебютом заболевания после 28-го дня жизни. Витамин К не вводили им профилактически, несмотря на существующие клинические рекомендации Союза педиатров [3]. У 8 из 15 пациентов перед развитием интрацеребрального кровоизлияния отмечались «предупреждающие геморрагии»: носовые кровотечения; кровотечения из пупочной ранки; петехии и экхимозы на коже или слизистых оболочках; межмышечные гематомы или кровотечения из мест инвазивных вмешательств (инъекции, вакцинации, места забора крови). Дебют эпилепсии наблюдался в различные сроки: от острого периода заболева-

ния до 9 лет жизни, у 8 из 15 человек — позже 1 года жизни. У 9 детей отмечалась фармакорезистентная эпилепсия, у 6 из них отмечались двусторонние повреждения при МРТ-исследовании, что исключало возможность радикальной хирургии. У 13 пациентов наблюдались проявления грубого неврологического дефицита и когнитивные нарушения. Структурная эпилепсия вследствие поздней геморрагической болезни новорожденных дебютировала в возрасте 3 мес. у 4 детей, с 3 до 12 мес. — у 3, у остальных пациентов приступы развились после 12 мес., максимальный возраст составил 8 и 9 лет. У 9 детей (60 %) из 15 сформировалась фармакорезистентная эпилепсия, у двоих — эпилептические энцефалопатии: электрический эпилептический статус медленноволнового сна и когнитивный эпилептиформный регресс. Только 2 (13 %) ребенка из 15 развиты в соответствии с возрастом, однако у одного из них наблюдается афакия и слепота, у двоих — легкие нарушения развития (дизартрия, задержка развития). У 73 % детей, перенесших позднюю геморрагическую болезнь, выявлены грубые неврологические нарушения, детский церебральный паралич, умственная отсталость. У 4 из 9 детей с фармакорезистентной эпилепсией имеются двусторонние церебральные повреждения, что затрудняет хирургическое лечение. Наши наблюдения показывают, что у всех пациентов поздняя геморрагическая болезнь новорожденных не была вовремя диагностирована (диагностика заключается в проведении лабораторных тестов — удлинении протромбинового времени при нормальном уровне тромбоцитов и фибриногена). Диагноз также подтверждается при нормализации протромбинового времени и/или пре-

кращении кровотечения после введения витамина К (уровень доказательности А) [23]. Клинические проявления поздней геморрагической болезни у детей появились за несколько часов или суток (до 2 нед.) до наступления инсульта в виде «предупреждающих геморрагий». У 6 пациентов отмечались кровоизлияния в месте укола, гематомы на коже, кровь в стуле. У 3 детей наблюдалась общемозговая симптоматика — нарастающая сонливость, угнетение сознания и клонические подергивания конечностей.

По данным проведенного исследования, фармакорезистентная эпилепсия формируется чаще при раннем дебюте заболевания и двустороннем характере повреждения головного мозга. Тяжелые неврологические отклонения наблюдались у всех детей с фармакорезистентной эпилепсией. В табл. 2 приведены данные детей, перенесших позднюю геморрагическую болезнь новорожденных, осложненную нарушением мозгового кровообращения.

Наши наблюдения показывают, что одной из основных причин развития инсульта и впоследствии постинсультной эпилепсии у детей является поздняя геморрагическая болезнь новорожденных. Данное состояние — это практически полностью профилируемая проблема, приводящая к формированию грубых неврологических нарушений, эпилепсии и дебютирующая до 9-го года жизни, часто фармакорезистентная. Значимые мультирегиональные повреждения головного мозга часто делают невозможным хирургическое лечение, вследствие этого как основной способ коррекции используют медикаментозную (антиэпилептическую) терапию.

Подчеркивая сохраняющуюся актуальность данной проблемы, приводим следующий клинический пример.

Таблица 2 / Table 2

Клинико-анамнестические данные пациентов, перенесших инсульт на фоне поздней геморрагической болезни новорожденных

Clinical and anamnestic data of patients who suffered a stroke on the background of late hemorrhagic disease of newborns

Возраст пациента / Patient, age	Дебют поздней геморрагической болезни / Disease debut	Дебют эпилепсии / Epilepsy debut	Локализация очага / Focus localization	Исход / Outcome	Течение эпилепсии / Course of Epilepsy
1. 10 лет / 10 years	1,5 мес. / 1.5 month	6 лет / 6 years	Левая теменно-височная / Left parietotemporal	Задержка психоречевого развития / Mental retardation	Приступов нет / No seizures
2. 4 года / 4 years	6 мес. / 6 months	6 мес. / 6 months	Правая гемисфера / Right hemisphere	ДЦП, левосторонний гемипарез / Cerebral palsy, Left-sided hemiparesis	Фармакорезистентность. Хирургия эпилепсии / Pharmacoresistance. Epilepsy surgery
3. 4 года / 4 years	3 мес. / 3 months	3 года / 3 years	Левая лобно-височная / Left frontotemporal	Дизартрия / Dysarthria	Электрический статус фазы медленного сна, ESES, гормональная терапия / Hormonal therapy

Окончание таблицы 2 / Table 2 (continued)

Возраст пациента / Patient, age	Дебют поздней геморрагической болезни / Disease debut	Дебют эпилепсии / Epilepsy debut	Локализация очага / Focus localization	Исход / Outcome	Течение эпилепсии / Course of Epilepsy
4. 5 лет / 5 years	28 день / 28 days	3,5 года / 3.5 years	Левая теменно-затылочная / Left parietal-occipital	Легкая задержка психомоторного развития, дизартрия / Mild Psychomotor Development Delay, Dysarthria	Приступов нет, высокий индекс эпилептиформной активности / No seizures, High index of epileptiform activity
5. 10 лет / 10 years	1 мес. / 1 month	8 лет / 8 years	Левая лобная и затылочная / Left frontal, left occipital	ДЦП. Тетрапарез. Тяжелая ЗПМР / Cerebral palsy, Tetraparesis, Severe psychomotor Development Delay	Приступов нет, высокий индекс эпилептиформной активности / No seizures, High index of epileptiform activity
6. 3 года / 3 years	2 мес. / 2 months	3 мес. Инфантильные спазмы / 3 months. Infantile spasms	Двусторонняя. Левая лобно-теменная, правая затылочная / Double-sided. Left frontal-parietal, right occipital	ДЦП. Тяжелая ЗПМР / Cerebral palsy, Severe Psychomotor Development Delay	Синдром Леннокса – Гасто. Фармакорезистентность / Syndrome Lennox – Gastaut, pharmacoresistance
7. 2 года / 2 years	1 мес. / 1 month	6 мес. Инфантильные спазмы / 6 months. Infantile spasms	Двусторонняя / Double-sided	ДЦП. Тяжелая задержка / Cerebral palsy, severe delay	Синдром Леннокса – Гасто. Фармакорезистентность / Syndrome Lennox – Gastaut, pharmacoresistance
8. 3,4 года / 3.4 years	28 дней / 28 days	5 мес. Инфантильные спазмы / 5 months. Infantile spasms	Левая височная / Left temporal	ДЦП. Гемипарез / Cerebral palsy, Hemiparesis	Эпилептический статус в фазу медленного сна / ESES
9. 10 лет / 10 years	4,5 мес. / 4,5 months	9 лет / 9 years	Левая затылочная / Left occipital	Афазия / Aphasia	Приступов нет / No seizures
10. 5 лет / 5 years	35 дней / 35 days	5 лет / 5 years	Правое полушарие / Right hemisphere	ЗПМР. Левосторонний гемипарез / Psychomotor Development Delay, Left-sided Hemiparesis	Синдром Леннокса – Гасто. Фармакорезистентность / Syndrome Lennox – Gastaut, pharmacoresistance
11. 3 года / 3 years	23 дня / 23 days	1 год / 1 year	Двусторонняя / Double-sided	Паллиативный статус. ДЦП / Palliative status. Cerebral palsy	Фармакорезистентность. Хирургическое лечение / Pharmacoresistance. Surgery treatment
12. 5 лет / 5 years	1 месяц / 1 month	3 мес. / 3 months	Правая лобно-теменная область / Right frontal-parietal region	Легкая ЗПМР / Mild psychomotor development delay	Приступов нет / No seizures
13. 5 лет / 5 years	1 мес. / 1 month	3 мес. Инфантильные спазмы / 3 months. Infantile spasms	Двусторонняя / Double-sided	ДЦП. ЗПМР. Левосторонний гемипарез / Cerebral palsy, psychomotor development delay. Left sided hemiparesis	Фармакорезистентность, гормональная терапия / Pharmacoresistance, hormonal therapy
14. 7 лет / 7 years	1 мес. / 1 month	6 лет / 6 years	Правосторонняя / Right-sided	ДЦП. Гемипарез / Cerebral Palsy. Hemiparesis	Фармакорезистентность. Хирургическое лечение / Pharmacoresistance. Surgery treatment
15. 3 года / 3 years	1 мес. / 1 month	3 мес. / 3 months	Левая теменно-затылочная и височная / Left parietal-occipital and temporal	ДЦП, тетрапарез. Грубая ЗПМР / Cerebral palsy, tetraparesis, severe psychomotor development delay	Фармакорезистентность / Pharmacoresistance

Примечание. ДЦП — детский церебральный паралич, ЗПМР — задержка психомоторного развития.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент, 9 лет. Обратился для консультации эпилептолога в 2021 г. Жалобы на пароксизмальные состояния. Предоставлена видеозапись приступа: поворот головы и глаз влево, оперкулярные автоматизмы, автоматизмы в левой руке. Приступы ежедневные, от 1 до 3 раз в сутки, чаще провоцируются умственной нагрузкой. Отмечаются также приступы во время сна следующего характера: начало приступа с сипящего дыхания, сдавленного кашля, затем следует тоническое напряжение конечностей, поворот головы в сторону, расширение зрачков, сердцебиение, замирание, мимика страха, паники, ослабевают мышцы ног. В этот момент ребенок сохраняет контакт, выполняет инструкции, но не может говорить. Продолжительность приступа 3–5 с. Провоцирующие факторы: перевозбуждение, шум, музыка. Частая провокация приступов возможна при неожиданных резких звуках. Использование профессиональных берушей привело к снижению частоты приступов. В настоящее время приступы продолжают с прежней частотой на фоне антиэпилептической терапии, но менее выражены по длительности.

Терапия при обращении: окскарбазепин (Трилептал) в дозе 1200 мг в сутки, леветирацетам (Кеппра) в дозе 2000 мг в сутки, руфинамид (Иновелон) в дозе 2000 мг в сутки. Вес ребенка — 35 кг.

Анамнез болезни: в возрасте 4 мес. на фоне гастроэнтерита у ребенка развился геморрагический синдром. Госпитализирован по месту жительства (Владивосток), проведена компьютерная томография головного мозга и выявлена правополушарная субдуральная гематома. Проведено нейрохирургическое вмешательство. Отмечались ранние судороги в послеоперационном периоде. Через 3 нед. появились гематомы на коже живота, бедер, рук. Проведено гематологическое обследование, предположительный диагноз — гемофилия. На контрольной КТ головного мозга выявлены три свежие гематомы. Ребенок повторно оперирован, затем направлен в онкологический центр (Москва), исключена патология сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Установлен окончательный диагноз поздней геморрагической болезни новорожденных. В дальнейшем проводилась реабилитационная терапия по поводу коррекции левостороннего гемипареза. Дебют приступов в 2017 г. (в возрасте 6 лет). Назначен леветирацетам, на этом фоне отмечалась положительная динамика, приступы купированы. Рецидив приступов в мае 2018 г. (на фоне приема леветирацетама в дозе 900 мг в сутки), постепенно количество приступов нарастало, до двух эпизодов в сутки. К терапии добавлен вальпроат в дозе 30 мг/кг,

эффекта не отмечено. На ЭЭГ регистрировались разряды эпилептиформной активности над левым полушарием с диффузным распространением. МРТ головного мозга проведена в августе 2019 г.: МР-картина обширной зоны лейкоэнцефаломалии, субтотально занимающей правую гемисферу и парасаггитальные отделы левой лобной доли. Невыраженные атрофические изменения правого гиппокампа правого миндалевидного тела (рис. 1, 2). Введен окскарбазепин (Трилептал, 20 мг/кг), отменена вальпроевая кислота (Депакин). На фоне отмены вальпроевой кислоты — улучшение общего состояния, ребенок стал более активным, внимательным, однако частота приступов осталась прежней. К схеме лечения добавлен ламотриджин, пациент стал возбудим, препарат отменен. Введен руфинамид (Иновелон в дозе 800 мг в сутки), на этом фоне в течение 5 мес. приступов не было. С октября 2020 г. пароксизмы возобновились.

Перинатальный, ранний анамнез не отягощен. Масса при рождении 3500 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Профилактику поздней геморрагической болезни не получал. Наследственность по эпилепсии, заболеваниям кроветворения не отягощена. Неврологический статус: ребенок отстает в психомоторном развитии. Левосторонний гемипарез, более выражен в дистальных отделах левой руки. Мышечный тонус, глубокие рефлексy выше слева. Патологических знаков нет.

ЭЭГ от 27.04.2021. Проведена запись в состоянии спокойного бодрствования при открытых глазах. Отмечается выраженная асимметрия вольтажа, с угнетением физиологической активности над левым полушарием. Над левым полушарием достаточно устойчивый альфа-ритм 8 Гц. Эпилептиформная активность в виде нечастых одиночных и сдвоенных разрядов, по морфологии — доброкачественных эпилептических разрядов детского

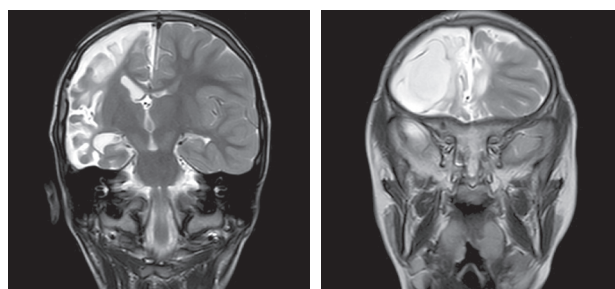


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма пациента. Коронарные срезы, T2 взвешенное изображение. Лейкоэнцефаломалия правой гемисферы и парасаггитальных отделов левой лобной доли

Fig. 1. MRI of a patient M. Coronal sections, T2 VI. Leukoencephalomalacia of the right hemisphere and parasagittal parts of the left frontal lobe

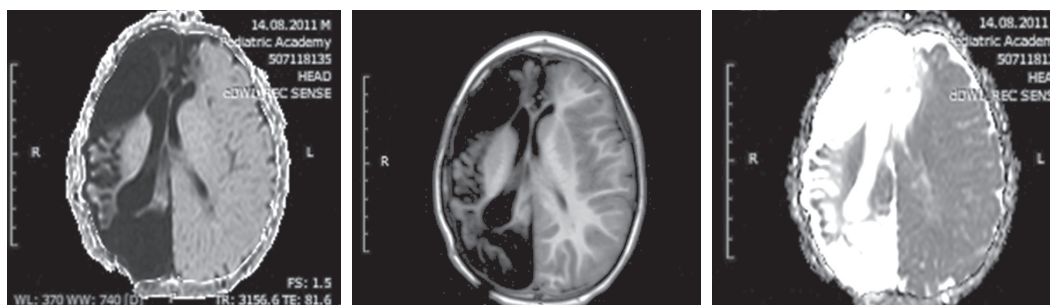


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пациента. 4 мес. Аксиальные срезы. Кистозно-атрофические изменения в правой гемисфере

Fig. 2. MRI of a patient. Axial sections, T1 VI, T2 VI, Flair. the cystic-atrophic changes in the right hemisphere

возраста над левым полушарием, с инверсией фазы над задневисочными отведениями и распространением по полушарию и редко — контрлатерально. Заключение: асимметрия вольтаж. Эпилептиформная активность в виде нечастых одиночных, сдвоенных, реже кластерных разрядов над левым полушарием, инверсия над задневисочными отведениями. Диагноз: «Фокальная структурная эпилепсия, фармакорезистентная. STARTL-приступы. Левосторонний гемипарез. Задержка психомоторного развития» (рис. 1, 2).

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует значимость профилактики витамин К-дефицитной коагулопатии неонатального периода в предупреждении поздней геморрагической болезни новорожденных, осложненной внутричерепным кровоизлиянием и развитием впоследствии структурной фармакорезистентной эпилепсии.

Структурная эпилепсия у детей, формирующаяся после перенесенного геморрагического инсульта, сопровождается значимыми мультирегиональными повреждениям, выраженным неврологическим дефицитом и характеризуется фармакорезистентным течением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базилевич С.Н., Одинак М.М., Дыскин Д.Е., Красков И.В., и др. Результаты структурной и функциональной нейровизуализации у пациентов с эпилептическими приступами при цереброваскулярных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008. № S2. С33–40.
2. Гехт А.Б., Тлапшкова Л.Б., Лебедева А.В. Постинсультная эпилепсия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 9. 67–70.
3. Дегтярев Д.Н., Карпова А.Л., Мебелова И.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению геморрагической болезни новорожденных. Москва, 2015. 21 с.
4. Заплатников А.Л., Бражникова О.В., Медоев С.Б., и др. Внутричерепные кровоизлияния при поздней геморрагической болезни новорожденных // Педиатрия. Consilium Medicum. 2019. № 4. С. 14–17. DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190755
5. Иванов Д.О. История изучения геморрагической болезни новорожденных // Педиатр. 2017. Т. 8, № 4. С. 118–125. DOI: 10.17816/PED84118-125
6. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1214 с.
7. Иванов Д.О., Козлова Л.В., Деревцов В.В. Нервно-психическое развитие у детей, имевших внутриутробную задержку роста, в первом полугодии жизни // Педиатр. 2017. Т. 8, № 1. С. 40–49. DOI: 10.17816/PED8140-49
8. Кузнецова А.А. Щедеркина И.О. Лившиц М.И., и др. Геморрагический инсульт и постинсультная эпилепсия у детей. Индивидуальный подход при выборе тактики ведения на примере клинического наблюдения // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2021. № 1. С. 22–34.
9. Ляпин А.П., Касаткина Т.П., Рубин А.Н., и др. Внутричерепные кровоизлияния как проявление поздней геморрагической болезни новорожденных // Педиатрия. 2013. Т. 92, № 2. С. 38–42.
10. Спирин А.Л., Трашков А.П., Цыган Н.В., и др. Супратенториальные внутримозговые кровоиз-

- лияния: патофизиологические аспекты и тактика лечения // Педиатр. 2015. Т. 6, № 1. Р. 96–104. DOI: 10.17816/PED6196-104
11. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2000. Т. 79, № 3. С. 84–91.
 12. Щедеркина И.О. Заваденко Н.Н., Колтунов И.Е. Эпилепсия у детей, перенесших инсульт // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015. Т. 7, № 4. С. 66–71.
 13. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy // *Epilepsy & Behavior*. 2009. Vol. 15, No. 1. P. 15–21. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.02.024
 14. Beslow L.A., Abend N.S., Gindville M.C., et al. Intracerebral Hemorrhage Locations and Etiologies // *JAMA Neurol*. 2013. Vol. 70, No. 4. P. 448–454. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1033
 15. Beslow L.A., Dowling M.M., Hassanein S.M., et al. Mortality After Pediatric Arterial Ischemic Stroke. International Pediatric Stroke Study Investigators // *Pediatrics*. 2018. Vol. 141, No. 5. P. 2017–4146. DOI: 10.1542/peds.2017-4146
 16. Billingham L.L., Beslow L.A., Abend N.S., et al. Incidence and predictors of epilepsy after pediatric arterial ischemic stroke // *Neurology*. 2017. Vol. 88, No. 7. P. 630–637. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003603
 17. Bladin C.F., Alexandrov A.V., Bellavance A., et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study // *Arch Neurol*. 2000. Vol. 57, No. 11. P. 1617–1622. DOI: 10.1001/archneur.57.11.1617
 18. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, No. 4. P. 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550
 19. Fox C.K., Glass H.C., Sidney S., et al. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke // *Ann Neurol*. 2013. Vol. 74, No. 2. P. 249–256. DOI: 10.1002/ana.23916
 20. Haapaniemi E., Strbian D., Rossi C. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage // *Stroke*. 2014. Vol. 45, No. 7. P. 1971–1976. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004686
 21. Holtkamp M., Beghi E., Benninger F., et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy // *Eur Stroke J*. 2017. Vol. 2, No. 2. P. 103–115. DOI: 10.1177/2396987317705536
 22. Jordan L.C. Assessment and treatment of stroke in children // *Current Treatment Options in Neurology*. 2008. Vol. 10, No. 6. P. 399–409. DOI: 10.1007/s11940-008-0042-9
 23. Puckett R.M., Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates // *Review* Cochrane Database Syst Rev. 2000. Vol. 2000, No. 4. P. CD002776. DOI: 10.1002/14651858.CD002776
 24. Yinghao Z., Li X., Zhang K., Ting T. The Progress of Epilepsy after Stroke // *Current Neuropharmacology*. 2018. Vol. 16, No. 1. P. 71–78. DOI: 10.2174/1570159X15666170613083253

REFERENCES

1. Bazilevich SN, Odinak MM, Dyskin DE, Krasakov IV, et al. The structural and functional neurovisualization in patients with epileptic seizures in cerebro-vascular diseases. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;(52):33–40. (In Russ.)
2. Gext AB, Tlapshkova LB, Lebedeva AV. Post-stroke epilepsy. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2000;(9):67–70. (In Russ.)
3. Degtyarev DN, Karpova AL, Mebelova II. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gemoragicheskoi bolezni novorozhdennykh. Moscow. 2015. 21 p. (In Russ.)
4. Zaplatnikov AL, Brazhnikova OV, Medoev SB, et al. Intracranial hemorrhages in late hemorrhagic disease of the newborns. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(4):14–17. (In Russ.) DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190755
5. Ivanov DO. History of the study of hemorrhagic disease of newborns. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4): 118–125. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED84118-125
6. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. Rukovodstvo po perinatologii. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1214 p. (In Russ.)
7. Ivanov DO, Kozlova LV, Derevcov VV. Neuropsychiatric development of children in the first 6 months of life born with fetus growth delay. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):40–49. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8140-49
8. Kuznecova AA, Shchederkina IO, Livshic MI, et al. Hemorrhagic stroke and post-stroke epilepsy in children. An individual approach to the choice of management tactics on the example of clinical observation. *Pediatric Neurosurgery and Neurology*. 2021;(1):22–34. (In Russ.)
9. Lyapin AP, Kasatkina TP, Rubin AN, et al. Intracranial hemorrhages as a manifestation of late hemorrhagic disease of newborns. *Pediatrics*. 2013;(2):38–42. (In Russ.)
10. Spirin AL, Trashkov AP, Cygan NV, et al. Supratentorial cerebral hemorrhage: pathophysiologic criteria and tactics of treatment. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2015;6(1): 96–104. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED6196-104
11. Shabalov NP, Ivanov DO, Shabalova NN. Dynamic of hemostasis in first week of life as reflection of adaptive mechanisms to extrauterine life. *Pediatrics. Journal Named After GN. Speransky*. 2000;79(3):84–91. (In Russ.)

12. Shchederkina IO, Zavadenko NN, Koltunov IE. Epilepsy in children with stroke. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2015;7(4):66–71. (In Russ.)
13. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2009;15(1):15–21. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.02.024
14. Beslow LA, Abend NS, Gindville MC, et al. Intracerebral Hemorrhage Locations and Etiologies. *JAMA Neurol*. 2013;70(4):448–454. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1033
15. Beslow LA, Dowling MM, Hassanein SM, et al. Mortality After Pediatric Arterial Ischemic Stroke. International Pediatric Stroke Study Investigators. *Pediatrics*. 2018;141(5):2017–4146. DOI: 10.1542/peds.2017-4146
16. Billingham LL, Beslow LA, Abend NS, et al. Incidence and predictors of epilepsy after pediatric arterial ischemic stroke. *Neurology*. 2017;88(7):630–637. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003603
17. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57(11):1617–1622. DOI: 10.1001/archneur.57.11.1617
18. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482. DOI: 10.1111/epi.12550
19. Fox Christine K, Glass Hannah C, Sidney Stephen, et al. Acute seizures predict epilepsy after childhood stroke. *Ann Neurol*. 2013;74(2):249–256. DOI: 10.1002/ana.23916
20. Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(7):1971–1976. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004686
21. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J*. 2017;2(2):103–115. DOI: 10.1177/2396987317705536
22. Jordan LC. Assessment and treatment of stroke in children. *Current Treatment Options in Neurology*. 2008;10(6):399–409. DOI: 10.1007/s11940-008-0042-9
23. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Review Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2000(4):CD002776. DOI: 10.1002/14651858.CD002776
24. Yinghao Z, Li X, Zhang K, Ting T. The Progress of Epilepsy after Stroke. *Current Neuropharmacology*. 2018;16(1):71–78. DOI: 10.2174/1570159X15666170613083253

◆ Информация об авторах

Мария Юрьевна Фомина — д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: myfomina@mail.ru

Елена Валерьевна Гуменик — канд. мед. наук, заведующая кабинетом. Городской кабинет по лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний. Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: helenneuro@mail.ru

Дмитрий Дмитриевич Коростовцев — канд. мед. наук, заведующий отделением неврологии и реабилитации, Консультативно-диагностический центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: korostovtsevdmitry@gmail.com

Марина Вячеславовна Ковеленова — канд. мед. наук, доцент, невролог-эпилептолог. Клиника детской неврологии и эпилептологии ЕПИАУ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mkovelenova@yahoo.com

◆ Information about the authors

Maria Yu. Fomina — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor of Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics-Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: myfomina@mail.ru

Helena V. Gumenik — MD, PhD, Associate Professor, Head of City Office for the Treatment of Epilepsy and Paroxysmal Conditions. St. Olga Children's City Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: helenneuro@mail.ru

Dmitry D. Korostovtsev — MD, PhD, Associate Professor, Head of Consulting and Diagnostic Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: korostovtsevdmitry@gmail.com

Marina V. Kovelonova — MD, PhD, Associate Professor, Head. Pediatric Neurology and Epileptology Clinic EPIAU, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mkovelenova@yahoo.com



ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ IV, VI И VII ТИПОВ – СИНДРОМЫ МОРКИО, МАРОТО – ЛАМИ И СЛАЯ

© В.Н. Горбунова¹, Н.В. Бучинская²

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

² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы IV, VI и VII типов – синдромы Моркио, Марото – Лами и Слая // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 6. – С. 107–125. <https://doi.org/10.17816/PED126107-125>

Поступила: 21.10.2021

Одобрена: 18.11.2021

Принята к печати: 29.12.2021

Статья посвящена клинической, биохимической и молекулярно-генетической характеристике аутосомно-рецессивных мукополисахаридозов (МПС) IV, VI и VII типов. МПС IV типа, или синдром Моркио, представлен двумя типами – А и В. Причина наиболее частого МПС IVA – наследственная недостаточность галактозо-6-сульфатазы, обусловленная присутствием инактивирующих мутаций в гене *GALNS*. Патогенетические основы заболевания связаны с избыточным накоплением в лизосомах, главным образом, хрящевой ткани гликозаминогликанов – кератансульфата и хондроитин-6-сульфата. Ведущими клиническими проявлениями МПС IVA являются нанизм и прогрессирующая деформация позвоночника, грудины, коленных суставов. Более мягкий МПС IVB обусловлен наследственной недостаточностью β-галактозидазы и является аллельным вариантом GM1-ганглиозидоза. В основе МПС VI, или синдрома Марото – Лами, и МПС VII, или синдрома Слая, лежит наследственная недостаточность арилсульфатазы В и β-глюкуронидазы соответственно. Патогенез этих заболеваний обусловлен избыточным накоплением дерматансульфата и во втором случае дополнительно – гепарансульфата. Больные МПС VI и VII типов имеют гурлери-подобный фенотип, но в первом случае интеллектуальные расстройства, как правило, отсутствуют, в то время как при синдроме Слая наблюдается умеренная умственная отсталость. Обсуждается возможность неонатального скрининга и ранней диагностики этих МПС с целью повышения эффективности их профилактики и лечения. Подчеркивается значение экспериментальных моделей для изучения молекулярных основ патогенеза этих тяжелых наследственных заболеваний и разработки различных терапевтических подходов, таких как трансплантация костного мозга, ферментная замещающая и субстратредуцирующая терапия. Представлены описания клинических случаев МПС IVA и VI типов.

Ключевые слова: обзор; лизосомные болезни накопления; мукополисахаридоз; патогенез; диагностика; терапия.

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPES IV, VI, AND VII – MORQUIO, MAROTO-LAMY AND SLY SYNDROME

© Victoria N. Gorbunova¹, Natalia V. Buchinskaia²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

For citation: Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII – Morquio, Maroto-Lamy and Sly syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):107-125. <https://doi.org/10.17816/PED126107-125>

Received: 21.10.2021

Revised: 18.11.2021

Accepted: 29.12.2021

The review is devoted to the clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics of autosomal recessive mucopolysaccharidoses (MPS) types IV, VI, and VII. MPS IV type, or Morquio's syndrome, is represented by 2 types – A and B. The cause of the most frequent MPS IVA is hereditary deficiency of galactose-6-sulfatase, due to the presence of inactivating mutations in the *GALNS* gene. The pathogenetic basis of the disease is associated with excessive accumulation in lysosomes, mainly of cartilage tissue of keratan sulfate and chondroitin-6-sulfate. Main clinical manifestations of MPS IVA are dwarfism and progressive deformity of the spine, sternum, and knees. The milder MPS IVB is due to hereditary β-galactosidase deficiency and is an allelic variant of GM1 gangliosidosis. The cause of MPS VI, or Maroto-Lamy syndrome, and MPS VII, or Sly syndrome, is hereditary deficiency of arylsulfatase B and β-glucuronidase, respectively. The pathogenesis of these diseases is due to the excessive accumulation of dermatan sulfate and, in the second case, additionally, heparan sulfate. Patients with type VI and VII MPS have a Hurler-like phenotype, but in the first case, intellectual deficiency

are usually absent, while in Sly syndrome, moderate mental retardation is observed. The possibility of neonatal screening and early diagnosis of these MPS in order to increase the effectiveness of their prevention and treatment is discussed. The importance of experimental models for studying the molecular basis of the pathogenesis of these severe hereditary diseases and the development of various therapeutic approaches, such as bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy and substrate-reducing therapy, is emphasized. Descriptions of clinical cases of MPS IVA and VI types are presented.

Keywords: review; lysosomal storage diseases; mucopolysaccharidosis; pathogenesis; diagnosis; therapy.

В предыдущих номерах журнала была представлена общая классификация лизосомных болезней накопления [3] и более подробная характеристика мукополисахаридозов (МПС) I и II типов [5], а также III типа [6]. В настоящем номере мы продолжим описание МПС и представим характеристику МПС IV, VI и VII типов.

МПС IV типа, или синдром Моркио, — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное избыточным накоплением в лизосомах клеток кератансульфата и хондроитин-6-сульфата, которые, главным образом, синтезируются в хрящевой ткани. Поэтому субстраты в первую очередь накапливаются в хряще и экстрацеллюлярном матриксе, нарушая процесс костеобразования и приводя к развитию системной спондилоэпифизарной дисплазии [4, 53]. Заболевание представлено двумя типами — А и В. При типе IVA у больных дефектной оказывается N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатаза, которую называют также галактозо-6-сульфатазой, или GALNS, — фермент, участвующий в катаболизме кератансульфата и хондроитин-6-сульфата [2, 23]. У некоторых больных наряду с дефицитом этого фермента наблюдается вторичная недостаточность активности нейраминидазы. При более мягком типе IVB первичным биохимическим дефектом является недостаточность β -галактозидазы и накапливается только кератансульфат [13, 49].



Рис. 1. Пример гипермобильности межфаланговых суставов кисти у пациента с тяжелой формой мукополисахаридоза IVA типа

Fig. 1. An example of hypermobility of the interphalangeal joints of the hand in a patient with severe MPS IVA

МПС VI типа, или синдром Марото – Лами, — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных инактивирующих мутаций в гене *ARSB* лизосомной N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы, или арилсульфатазы В [39]. Вследствие наследственной недостаточности фермента в лизосомах многих клеток, тканей и органов больных происходит избыточное накопление дерматансульфата, которое сопровождается развитием патологических процессов системного характера с наиболее тяжелыми проявлениями со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.

МПС VII типа, или синдром Слая, — это очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных инактивирующих мутаций в гене *GUSB* лизосомной β -глюкуронидазы. Вследствие наследственной недостаточности этого фермента происходит избыточное накопление гепарансульфата и дерматансульфата.

Мукополисахаридоз IV типа, синдром Моркио

Клиника и эпидемиология

Ключевыми клиническими проявлениями заболевания становятся выраженный нанизм, прогрессирующая деформация позвоночника (чаще в виде кифосколиоза в груднопоясничном отделе позвоночника), грудной клетки, вальгусная деформация коленных суставов, гипермобильность суставов (рис. 1) и экскреция с мочой кератансульфата. Дополнительные симптомы включают помутнение роговицы, патологию аортального клапана, аномалии зубов, нейросенсорную тугоухость. Интеллект больных сохранен и, как правило, прямого вовлечения центральной нервной системы в патологический процесс не наблюдается, но могут развиваться вторичные неврологические осложнения, обусловленные скелетной дисплазией. Характерный рентгенологический признак заболевания — одонтоидная гипоплазия второго шейного позвонка, которая может приводить к компрессионному повреждению спинного мозга, а следовательно, к параличам, и также может быть причиной внезапной смерти при повреждении ствола мозга. Частой причиной летального исхода также

является прогрессирующая дыхательная недостаточность. Рост больных резко замедляется после первого года жизни. Так, в выборке из 354 больных МПС IVA средний рост юношей и девушек, достигших возраста 18 лет и выше, составил 122,4 и 113,1 см, а средний индекс массы тела у взрослых больных 24,7 и 25,6 кг/м у мужчин и женщин соответственно [45]. Больные подвержены частым отитам и респираторным инфекциям из-за поражения дыхательных путей (утолщение слизистой оболочки, гиперплазия лимфоидной ткани и вязкий секрет) и ночным апноэ.

Синдром Моркио А характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, и его разделяют на 3 формы — классическую тяжелую, промежуточную и мягкую [48]. При тяжелом течении скелетная дисплазия может развиваться уже в шестимесячном возрасте и больные погибают во второй или третьей декаде жизни. При мягких формах болезнь дебютирует в конце первой или во второй декаде жизни, и больные могут доживать до преклонного возраста. Тяжесть течения заболевания зависит от остаточной активности галактозо-6-сульфатазы, которая при мягких формах сохраняется на достаточно высоком уровне — от 1,3 до 13,3 % [62].

У ряда пациентов с мягким течением синдрома Моркио в культивируемых фибробластах активность галактозо-6-сульфатазы сохраняется в пределах нормы, но отсутствует или резко снижена активность бета-галактозидазы из-за наличия специфических инактивирующих мутаций в гене *GLBI* [50]. Эта форма заболевания получила название МПС IVB. С мутациями в гене *GLBI* связано другое аллельное заболевание из группы лизосомных болезней накопления — GM1-ганглиозидоз. Однако клинически МПС IVB — это фенотипия МПС IVA, характеризующаяся аналогичной спондилоэпифизарной дисплазией с вовлечением трабекулярных частей длинных трубчатых костей и позвоночника. Основными скелетными проявлениями заболевания являются прогрессирующее отставание в росте от сверстников, кифосколиоз, вальгусная деформация тазобедренных и коленных суставов, гипермобильность суставов всех групп, платиспондилия и одонтоидная гипоплазия. Неврологически болезнь проявляется в виде атаксии, дистонии, интеллектуальных и/или речевых расстройств. Типичным осложнением МПС IVB, так же как и IVA, становится компрессия спинного мозга.

Точная частота МПС IV неизвестна. По некоторым оценкам в Британии она колеблется в пределах от 1 : 200 000 до 1 : 600 000 новорожденных,

а в Австралии примерно вдвое реже [11, 41, 49]. В России согласно федеральным клиническим рекомендациям частота МПС IV составляет 1 : 250 000 новорожденных [7, 8].

Биохимические основы патогенеза

Выделение и очистка галактозо-6-сульфатазы из печени человека позволили определить структуру и каталитические свойства фермента [1, 28]. Основная его функция — это отщепление сульфата в шестом положении от терминального остатка N-ацетилгалактозамина в кератансульфате, который входит в состав только хрящевой ткани и роговицы, а также хондроитин-6-сульфата, который широко представлен во многих соединительных тканях. Кодированный геном белок состоит из 522 аминокислот, включая 26 аминокислот N-терминального сигнального пептида и 2 потенциальных asn-связанных сайтов гликозилирования [64]. Зрелая галактозо-6-сульфатаза, состоящая из 496 аминокислот, имеет высокий процент гомологии с другими сульфатазами человека, такими как арилсульфатазы А, В и С, глюкозамин-6-сульфатаза и идуронат-2-сульфатаза.

Одна из активностей полифункциональной бета-галактозидазы, дефектной при МПС IVB, — это высвобождение галактозы из углеводных комплексов и некоторых других субстратов. Дефицит бета-галактозидазы является первичным метаболическим дефектом при трех формах GM1-ганглиозидоза [50].

Картирование и идентификация гена GALNS

МПС IVA обусловлен присутствием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных инактивирующих мутаций в гене галактозо-6-сульфатазы — *GALNS*. Определение аминокислотной последовательности очищенной галактозо-6-сульфатазы позволило сконструировать олигонуклеотидные зонды, с помощью которых из тканеспецифических библиотек генов человека была изолирована полноразмерная кДНК гена *GALNS* [64, 66]. Методом флюоресцентной гибридизации *in situ* ген *GALNS* был картирован в области 16q24.3 [14, 66]. Он содержит 14 экзонов, распределенных на площади приблизительно в 40–50 кб геномной ДНК [46, 47].

Мутации в генах GALNS и GLBI

Основным типом мутаций в гене *GALNS* у больных МПС IVA являются замены нуклеотидов, сопровождающиеся заменой аминокислот в белке, то есть миссенс-мутации [18, 42, 66]. Идентифицированы также нонсенс-мутации, небольшие структурные перестройки, затрагивающие

от 1 до 27 нуклеотидов, и сплайсинговые мутации. Более чем в 20 % случаев у европейских больных присутствует замена I113F [67, 68, 70], тогда как в Латинской Америке частой становится миссенс-мутация R386C [71].

Мутации в гене *GALNS*, ассоциированные с тяжелыми формами синдрома Моркио типа А, приводят к полной потере активности галактозо-6-сульфатазы. При «мягких» мутациях активность фермента сохраняется в пределах от 2 до 13 %. Биохимический и структурный анализ показал, что «тяжелые» миссенс-мутации либо приводят к аминокислотным заменам в гидрофобной коровой части фермента, либо модифицируют третичную структуру белка, либо затрагивают активные сайты. В то же время при «легких» мутациях аминокислотные замены, как правило, оказываются локализованы на поверхности белка [62].

При проведении молекулярной диагностики мутаций в гене *GALNS* у 23 пациентов, 15 из которых из Австралии и 8 — из Северной Ирландии, были выявлены 2 мажорные миссенс-мутации, которые с равными частотами встречались в каждой из двух исследованных популяций и вместе составили 32 % всех мутантных аллелей [81]. Это I113F, ассоциированная с тяжелыми формами заболевания, и T312S, которая обнаруживается у пациентов с более мягким течением МПС IVA. Анализ гаплотипов показал, что каждая из этих мутаций имеет общее происхождение, и обе они были завезены в Австралию мигрантами из Ирландии в конце XIX в.

Ген *GALNS* отличается гетерогенным спектром мутаций. Так, ретроспективный анализ 148 уникальных мутаций, идентифицированных, главным образом, у европейских больных, показал, что 78,4 % из них это миссенс-мутации, 9,2 % — небольшие делеции, 5 % — нонсенс-мутации, 2,4 % — большие делеции и 1,6 % — инсерции. Три миссенс-мутации R386C, G301C и I113F составляют более 5 % всех мутаций в гене *GALNS* [72].

У пяти неродственных японских больных найдены две протяженные внутригенные делеции размерами около 6 и 8 кб в *цис*-положении. Их происхождение связывают с рекомбинацией между двумя внутригенными Alu-повторами [33]. Один из пяти больных был гомозиготен по двойной делеции, а у других эти делеции находились в гетероаллельных комбинациях с одной нонсенс- и тремя миссенс-мутациями.

Спектр мутаций в гене *GALNS* у китайских больных также отличается от европейского: 63 % из 27 идентифицированных мутаций ни разу не

встречались в других странах [77]. Частой является миссенс-мутация G340D, которая присутствовала у пяти пациентов из одного района Китая. Анализ гаплотипов этих больных указывает на участие «эффекта основателя» в их распространении.

Мутации в гене *GLB1* обычно обнаруживаются у пациентов с GM1-ганглиозидозом. Однако замена W273L в гене *GLB1* в компаунде с другими миссенс-мутациями часто присутствует у пациентов с МПС IVB [52]. Другая частая мутация в гене *GLB1*, приводящая к развитию синдрома Моркио типа В, — T 500A. Одна и та же мутация R482H, приводящая к замене аргинина на гистидин в 482-м положении бета-галактозидазы, была идентифицирована как у пациентов с ганглиозидозом, так и с синдромом Моркио типа В [63]. Эти данные доказывают аллельную природу различных форм GM1-ганглиозидоза и синдрома Моркио типа В. Остаточная активность бета-галактозидазы не коррелирует со степенью тяжести фенотипических проявлений.

Экспериментальные модели

Путем направленного разрушения экзона 2 гена *Galns* создана трансгенная «нокаут»-линия мышей с недостаточностью галактозо-6-сульфатазы [70]. Активность фермента у мутантных гомозигот полностью отсутствовала, при этом во многих органах, включая печень, почки, селезенку, сердце, головной и спинной мозг, в возрасте 2 мес. наблюдали накопления гликозаминогликанов (ГАГ), которые в основном были представлены кератансульфатом и хондроитин-6-сульфатом. Эти накопления находились в лизосомах ретикулоэндотелиальных клеток и избыточно экскретировались с мочой. В возрасте 12 мес. отмечали появление вакуолизированных клеток в почечных клубочках и клапанах сердца, однако при рентгенологическом анализе никаких скелетных нарушений не было выявлено.

Проведенные на этой модели испытания ферментной замещающей терапии (ФЗТ) с использованием нативной и SUMF1-модифицированной галактозо-6-сульфатазы показали значительное уменьшение отложений ГАГ в висцеральных органах, костном мозге, клапанах сердца, связках и соединительной ткани уже после 12 нед. лечения [73]. Дозозависимое снижение ГАГ наблюдалось также в мозге мутантных животных. В крови содержание кератансульфата снизилось практически до нормальных значений. Фармакокинетика, тканеспецифическое распределение и наблюдаемое улучшение состояния животных оказались сходными при использовании обоих

препаратов. Полученные результаты подтверждают перспективность использования ФЗТ для лечения МПС IVA [73].

Лабораторная диагностика и лечение

Основное клиническое проявление МПС IVA состоит в системной спондилоэпифизарной скелетной дисплазии. Характер поражения костной ткани при синдроме Моркио имеет ряд специфических особенностей, которые могут быть выявлены при проведении радиографического анализа. В то же время многие нарушения развития костной и хрящевой ткани наблюдаются и при других формах скелетных дисплазий. Таким образом, дифференциальная диагностика МПС IVA и прогноз в отношении развития заболевания возможны только с привлечением совокупных данных клинического, радиографического и биохимического анализа [53, 58]. Согласно международным критериям лабораторная диагностика МПС IVA на первичном этапе базируется на повышении кератансульфата в моче или снижении активности галактозо-6-сульфатазы в сухих пятнах крови. Для подтверждения диагноза проводится исследование активности галактозо-6-сульфатазы в лейкоцитах или фибробластах. Диагноз считается полностью доказанным при обнаружении мутации в гене *GLBI* у пациента [11]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям в России для подтверждения диагноза МПС IV необходимо молекулярно-генетическое обследование во всех случаях [8, 9].

В ряде медицинских центров для лечения пациентов с МПС IVA применяется трансплантация гематopoэтических стволовых клеток, но по данным метаанализов последних лет она не является терапией первой линии при синдроме Моркио [8]. Большим терапевтическим потенциалом обладает ФЗТ.

В 2014 г. в мире был одобрен препарат элосульфаз альфа, единственный специфический препарат для лечения пациентов с МПС IVA, показавший свою эффективность в клинических испытаниях. Используется в дозе 2 мг/кг еженедельно путем внутривенных инфузий. Данный препарат зарегистрирован и в России [8]. При лечении снижается уровень экскреции кератансульфата с мочой. Клинически пациенты отмечают повышение выносливости и работоспособности (по результатам шестиминутного теста ходьбы), увеличение ежедневной активности. Эффективность терапии скелетных изменений при синдроме Моркио ограничена из-за плохого проникновения рекомбинантного фермента [11]. Взаимосвязи между снижением уровня ГАГ мочи и клиническим улучшением состояния пациентов не выявлено [12].

В настоящее время перспективным для ФЗТ МПС IVA рассматривается рекомбинантный фермент prGALNS, производимый в дрожжевой системе *Pichia pastoris* [56]. На стадии преclinical испытаний терапии МПС IVA находятся несколько альтернативных стратегий. Поиск потенциальных биомиметов, пригодных для терапии МПС IVA, осуществляют с использованием различных методов, примером которых является, в частности, протеомный анализ [12].

Возможность патогенетического лечения пациентов с МПС IVB рассматривается в комплексе мероприятий, разрабатываемых для терапии GM1-ганглиозидоза [84].

Клинический случай легкой формы МПС IV типа

Девочка, 17 лет, родом из Республики Дагестан, от неродственного брака, наследственность не отягощена. Ребенок от третьей беременности (от первой и второй беременностей двое здоровых детей) на фоне многоводия, затруднения выведения плечиков. При рождении вес 5100 г, длина 54 см. На первом году росла и развивалась по возрасту. С 1,5 лет наблюдалась неврологом с задержкой речевого развития. В 2 года при осмотре ортопедом отмечалась рахитоподобная деформация грудной клетки. К 7 годам развился кифосколиоз грудного отдела позвоночника IV степени. Впервые заподозрен МПС IV типа по клиническим данным. С 7,5 лет находится на «Д»-учете в медико-генетической консультации по месту жительства в Республике Дагестан с диагнозом: «МПС IV типа (синдром Моркио), аутосомно-рецессивный тип наследования». В возрасте 13 лет впервые проведено оперативное лечение — коррекция кифосколиоза грудного отдела позвоночника IV степени в НИИ им. Турнера. В дальнейшем по мере роста девочки вновь прогрессирование деформации позвоночника и в возрасте 17 лет проводится повторное оперативное вмешательство для коррекции кифосколиоза грудного отдела позвоночника. При осмотре пациентки в возрасте 17 лет: рост 162 см, вес 61 кг, грубые черты лица, гипермобильность крупных суставов, кифосколиоз грудного отдела позвоночника (рис. 2 и 3). Аускультативно тоны сердца звучные, ритмичные. При пальпации живота печень и селезенка не увеличены. Интеллект — возрастная норма. Инструментальное обследование: эхокардиография — пролапс митрального клапана. Осмотр офтальмологом: патологии не выявлено. Слух — норма. Диагноз: «МПС IVA типа (синдром Моркио), легкая форма».



Рис. 2. Фенотип девочки с мукополисахаридозом IV типа

Fig. 2. Phenotype of a girl with type IV MPS



Рис. 3. Внешний вид кисти девочки с мукополисахаридозом IV типа, клинодактилия пятых пальцев

Fig. 3. The appearance of the hand of a girl with type IV MPS, clinodactyly of 5 fingers

Мукополисахаридоз VI типа, синдром Марото – Лами

Клиника и эпидемиология

МПС VI типа, или синдром Марото – Лами, клинически проявляется нанизмом, гепатоспленомегалией, скелетными и сердечными нарушениями, тугоподвижностью и контрактурами суставов, помутнением роговицы, лицевым дизморфизмом подобным тому, который наблюдается при МПС I. Однако интеллектуальные расстройства отсутствуют. В моче больных присутствуют высокие концентрации дерматансульфата. Значительные отложения ГАГ наблюдаются в полиморфнонуклеарных лейкоцитах. Они носят название гранул Алдера и выглядят как лазурные азурофилические цитоплазматические включения. Отложения ГАГ накапливаются и в тромбоцитах — гранулах Рейлли.

Для синдрома Марото – Лами характерен выраженный клинический полиморфизм. Выделяют тяжелые классические формы заболевания, промежуточные и легкие, хотя между ними не всегда удается провести четкую дифференцировку. При рождении дети выглядят нормально, однако в некоторых случаях у них могут присутствовать макроцефалия, сочетающаяся с гидроцефалией, деформация грудной клетки, пупочные и/или паховые грыжи, признаки сердечной недостаточности. Как правило, все эти симптомы не связывают с началом заболевания. В течение первого года жизни у больных постепенно формируются типичные проявления МПС в виде грубых черт лица по типу «гаргоилизма», макроглоссии, помутнения роговицы, гепатоспленомегалии, изменения клапанов сердца, признаков множественного дизостоза, ночных апноэ, частых рецидивирующих респираторных инфекций и отитов. Характерные призна-

ки заболевания: плотная кожа, мягкий гирсутизм, постепенно становится очевидной задержка роста с резкой остановкой в возрасте 9–10 лет. Окончательный рост пациентов с МПС VI типа не превышает 134–140 см. У многих развиваются контрактуры суставов, симптомы сдавления периферических нервов, в первую очередь тоннельный карпальный синдром, и компрессионная миелопатия в шейном или груднопоясничном отделах позвоночника.

При классической форме синдрома Марото – Лами и отсутствии лечения больные дети, как правило, погибают в первом десятилетии жизни. При мягких формах больные доживают до взрослого возраста, хотя продолжительность их жизни может быть значительно сокращена. Главной причиной гибели больных становится сердечная и дыхательная недостаточность.

Точная частота МПС VI неизвестна, но по некоторым оценкам она колеблется в пределах от 1 : 250 000 до 1 : 600 000 новорожденных. В Австралии она составляет 1 : 320 000 новорожденных [49].

Биохимические основы патогенеза

Арилсульфатаза В состоит из 533 аминокислот и содержит 6 потенциальных сайтов N-гликозилирования. Арилсульфатазы А, В и С имеют высокий процент гомологии по аминокислотной последовательности и содержат полностью идентичный район в N-терминальной части всех трех ферментов. Основной функцией арилсульфатазы В является отщепление сульфата в четвертом положении от терминального остатка N-ацетилгалактозамина в дерматансульфате. Остаточная активность этого фермента в культивируемых фибробластах больных либо полностью отсутствует, либо не превы-

шает 1,5 %, и значение этого показателя хорошо коррелирует с тяжестью течения заболевания [17]. Описан 44-летний пациент без клинических проявлений МПС VI, но с дермантансульфатурией, у которого остаточная активность арилсульфатазы В составляла около 5 % нормы. Это наблюдение позволило авторам высказать предположение, что ФЗТ или генотерапия, при которой может быть достигнута коррекция активности фермента хотя бы до 5 % уровня, окажется достаточной для предотвращения развития наиболее тяжелых клинических проявлений заболевания.

Картирование и идентификация гена ARSB

Определение аминокислотной последовательности очищенной арилсульфатазы В позволило сконструировать олигонуклеотидные зонды, с помощью которых из тканеспецифической библиотеки генов тестис человека была изолирована полноразмерная кДНК гена *ARSB* [59]. Ген *ARSB* локализован в области 5q14.1 [39] и содержит 8 экзонов, распределенных на площади в 206 кб геномной ДНК [38].

Мутации в гене ARSB

У больных синдромом Марото – Лами в гене *ARSB* идентифицированы более 90 мутаций, главным образом, миссенс-типа и делеции со сдвигом рамки считывания, причем последний тип мутаций чаще обнаруживается при тяжелых формах заболевания [34, 35, 39, 40]. У испанских и аргентинских пациентов частыми являются две сплайсинговые мутации (IVS5AS, G-C, -1 и IVS5AS, T-G, -8), составляющие 21,9 и 12,5 % всех мутантных аллелей соответственно [27].

Экспериментальные модели

Описана генетическая модель МПС VI у крыс [83]. Фенотип мутантных животных характеризуется черепно-лицевым дизморфизмом и множественным дизостозом. Увеличена экскреция с мочой дермантансульфата. Отложения ГАГ наблюдаются в ретикулоэндотелиальных клетках, в хрящах и других соединительных тканях, но отсутствуют в нервной системе. Активность арилсульфатазы В в печени составляет менее 5 %. У экспериментальных животных идентифицирована гомозиготная инсерция одного нуклеотида в крысином гене *Arsb* арилсульфатазы В [36].

Причиной развития прогрессирующих фенотипических аномалий, сходных с проявлениями МПС VI, в линии сиамских кошек, является недостаточность арилсульфатазы В, обусловленная миссенс-мутациями в гене *ARSB* кошек, гомологичном гену *ARSB* человека. Оказалось, что раз-

личные комбинации двух разных миссенс-мутаций приводят к трем разным клиническим фенотипам — очень мягкому, среднему и тяжелому [21]. Эти модельные линии кошек были успешно использованы для разработки методов ФЗТ МПС VI [20]. Результаты проведенных исследований доказали возможность коррекции наиболее тяжелых клинических проявлений этого заболевания при раннем начале лечения.

Полезной для изучения патогенеза синдрома Марото – Лами и разработки методов специфической терапии является также трансгенная линия мышей, созданная путем направленной инактивации мышинового гена *Arsb*, кодирующего арилсульфатазу В [25]. У мутантных гомозигот наблюдается дермантансульфатурия и к 4-недельному возрасту развиваются черепно-лицевой дизморфизм и множественные скелетные аномалии. Во всех паренхиматозных органах выявляются отложения ГАГ преимущественно в интерстициальных клетках и макрофагах.

Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика МПС VI в первую очередь основана на клинических проявлениях заболевания. Для ранней диагностики и отличия синдрома Марото – Лами от других форм МПС и скелетных дисплазий необходимо проведение биохимического анализа, включающего определение количества и спектра ГАГ в моче и измерение активности арилсульфатазы В в лейкоцитах, сухих пятнах крови или в культуре кожных фибробластов. Высокие значения уровня ГАГ в моче коррелируют со значительным отставанием в росте, снижением массы тела и другими патологическими нарушениями, указывающими на быстрое развитие и тяжелое течение болезни [10].

ФЗТ синдрома Марото – Лами с использованием рекомбинантной формы арилсульфатазы В (препарат галсульфаза), которая может быть рекомендована сразу после установления диагноза, приводит к улучшению роста, подвижности суставов, функции легких и увеличению толерантности к физической нагрузке, но не влияет на необратимые изменения органов и тканей.

С привлечением специалистов различных медицинских профилей разработаны международные рекомендации по комплексному ведению и лечению пациентов с МПС VI [30]. Эти рекомендации постоянно совершенствуются и в настоящее время включают 93 положения, касающихся общих принципов ведения больных, постоянного мониторинга и оценки их состояния, режима ФЗТ и показаний к трансплантации костного мозга, обезболивающих

и хирургических вмешательств, методов специфической коррекции дефектов различных систем — респираторной, сердечно-сосудистой, сенсорных органов [11].

Поскольку эффективность применяемой терапии часто оказывается ограниченной из-за плохого проникновения лекарственных препаратов в некоторые органы и ткани, разрабатываются альтернативные подходы для лечения пациентов с МПС VI. Один из них связан с поиском веществ, стимулирующих выведение из клеток избыточного содержания ГАГ. К числу таких препаратов относится, в частности, β -D-ксилозидаза-производная одипарцила [20]. Было показано, что в системе *in vitro* одипарцил приводит к секреции в культуральную среду сульфатированных ГАГ, таких как хондроитинсульфат и дерматансульфат, причем этот эффект наблюдается как в нормальных клетках эндотелия быка, так и в культивируемых фибробластах больных МПС VI. При оральном введении одипарцила нормальным крысам было обнаружено его присутствие в функциональных дозах во многих органах и тканях, в том числе и тех, которые в наибольшей степени вовлечены в патологический процесс при МПС VI (кости, хрящи, сердце, рогамица). Эффективность препарата в плане увеличения экскреции с мочой сульфатированных ГАГ и снижения их накопления в печени и почках была показана и на мышинной модели *Arsb*⁻. Таким образом, одипарцил рассматривается в настоящее время как один из перспективных препаратов для комплексного лечения пациентов с МПС VI.

Клинический случай тяжелой формы МПС VI типа

Пациент, мальчик, от родственного брака (отец пробанда двоюродный дядя матери), наследственность не отягощена. Ребенок от четвертой беременности, протекавшей без особенностей (1–3 — м/а), от первых родов. При рождении масса 3300 г, длина 57 см, окружность головы и груди 35 см, по шкале Апгар 7/8 баллов. На грудном вскармливании до 5,5 мес. Привит по календарю. Психомоторное развитие: гулит с 3 мес., сидит с 7 мес., ходит с 1 г. 2 мес., говорит отдельные слова с 1,5 лет, фразовая речь с 3,5 лет. В 9 мес. с инвагинацией кишечника был госпитализирован в стационар, где впервые осмотрен генетиком — выявлено рахитоподобное заболевание, множественные микроаномалии развития, задержка психомоторного развития. Назначен витамин D в дозе 3 тыс. ЕД, который ребенок получал до 4 лет. По мере развития отмечались задержка роста и деформация скелета — с одного года килевидная деформация грудной клетки, с 1 г. 2 мес. — вальгусное искривление нижних

конечностей (начал ходить). К 4 годам: выраженная деформация черепа, усиление деформации грудной клетки, «браслетки», «четки». В возрасте 4 лет впервые поставлен диагноз МПС, который был подтвержден в Медико-генетическом центре (Москва) по увеличению экскреции хондроитинсульфата и дерматансульфата, также проведена энзимодиагностика — активность фермента арилсульфатазы В 0,01 нМ/мг/час (норма 42,8–129,8). Молекулярно-генетическое исследование не проводилось.

В 8 лет госпитализирован в СПбГПМУ для обследования. При осмотре отмечалась низкорослость: рост 105 см, вес 18,5 кг. Мальчик активный, подвижный. На осмотр реагирует адекватно, на вопросы отвечает правильно, ориентирован во времени и пространстве; обслуживает себя не полностью в связи с наличием контрактур суставов верхних конечностей. Знает стихи, рисует, помогает матери по дому. Признаки дизостоза: брахицефалия, деформация грудной клетки (килевидная грудная клетка с развернутой нижней апертурой), контрактуры суставов. Фенотип ребенка характерен для МПС: высокий лоб, готическое небо, короткая шея, низкорасположенные уши, макрогlossия, брахидактилия. Контрактуры и ограничение движений в плечевых суставах (не может поднять руки вертикально вверх), разгибательно-сгибательные контрактуры локтевых суставов (объем движений 45°), лучезапястных (объем движений 20°), сгибательно-разгибательная контрактура коленных суставов, резкое ограничение движений в голеностопных суставах. Деформация стоп. Х-образная деформация нижних конечностей (рис. 4). Кожные покровы чистые, смуглые (загар). Тоны сердца ритмичные, выслушивается систолический шум по правому краю грудины (шум недостаточности трикуспидального клапана), систолический шум (менее громкий) в точке Боткина и на верхушке сердца. Звучность тонов на верхушке сердца одинаковая (то есть I тон ослаблен), частота сердечных сокращений 86 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится равномерно, хрипов нет. Живот симметричный, пупочная грыжа небольшого размера (диаметр пупочного кольца 1,5 см), гепатоспленомегалия (печень +6 см, селезенка +3 см из под края реберной дуги). При обследовании: на эхокардиографии гипертрофическая кардиомиопатия, миксоматозное изменение створок митрального клапана, прогиб створок трикуспидального клапана. Осмотрен офтальмологом: помутнение роговицы обоих глаз. Слух — норма. Изменения на рентгенограммах позвоночника и кистей рук (рис. 5, 6). Компьютерная томография головы: признаки сме-



Рис. 4. Внешний вид пациента с мукополисахаридозом VI типа, тяжелая форма

Fig. 4. External view of a patient with MPS VI type, severe form

шанной гидроцефалии, аномалия развития позвонка C1, стеноз позвоночного канала. Сдавление спинного мозга за счет поражения атланта-аксиального сочленения с внедрением дуги позвонка C1 в затылочное отверстие — «вторичная базилярная импрессия». Рекомендовано: оперативное лечение в плановом порядке — декомпрессия на уровне C1 спинного мозга и окципитоспондилодез.

В дальнейшем мальчик госпитализирован в один из стационаров Москвы для обследования в динамике с ухудшением состояния в виде развития тетрапареза вследствие прогрессирования сдавления спинного мозга в шейном отделе позвоночника. В связи с регистрацией препарата для ФЗТ в Российской Федерации начата терапия. На фоне ФЗТ успешно проведено оперативное лечение — декомпрессия спинного мозга в шейном отделе позвоночника с восстановлением двигательной функции в конечностях. Но на фоне длительного сохранения постельного режима в послеоперационном периоде развилась полисегментарная пневмония, осложнившаяся дыхательной недостаточностью и приведшая к летальному исходу в возрасте 9 лет.

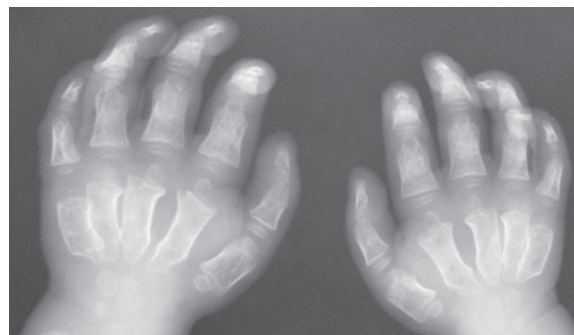


Рис. 5. Рентгенограмма кистей пациента с мукополисахаридозом VI типа

Fig. 5. X-ray of the hands of a patient with type VI MPS



Рис. 6. Рентгенограмма грудного и поясничного отделов позвоночника с захватом тазобедренных суставов: двояковыпуклая форма грудных и поясничных позвонков, задние клиновидные и языкообразные позвонки со скошенным передневерхним углом. Грудной кифоз уплощен, высота его смещена каудально. Гипоплазия тела Th11. S-образная деформация нижнегрудного – поясничного отделов позвоночника, с верхней правосторонней дугой ~18°, нижней левосторонней дугой ~28°. Вертлужные впадины мелкие, крыши скошены, головки бедренных костей уплощены. Шейки бедренных костей выпрямлены

Fig. 6. X-ray of the thoracic and lumbar spine with hip joints: biconvex shape of the thoracic and lumbar vertebrae, posterior wedge-shaped vertebrae and lingual vertebrae with a beveled anteroposterior angle. The thoracic kyphosis is flattened, its height is shifted caudally. Body hypoplasia Th11. S-shaped deformity of the lower thoracic–lumbar spine, with an upper right-sided arch ~180, a lower left-sided arch ~280. The acetabulum is shallow, the roofs are sloping, and the heads of the femurs are flattened. The femoral necks are straightened

Мукополисахаридоз VII типа, синдром Слая *Клиника и эпидемиология*

Клинически заболевание проявляется характерными для МПС аномалиями скелета, гепатоспленомегалией, грубыми чертами лица по типу «гаргоилизма» и умственной отсталостью различной степени выраженности. Для синдрома Слая, также как для других типов МПС, характерен клинический полиморфизм, коррелирующий с остаточной активностью β -глюкуронидазы. В ряде случаев синдром Слая проявляется уже в пренатальном периоде, обуславливая развитие водянки плода. Течение заболевания при тяжелых формах сходно с синдромом Гурлера или тяжелыми формами синдрома Хантера. При рождении дети выглядят нормально, однако в некоторых случаях у них могут присутствовать пупочные или паховые грыжи. В течение первого года жизни у больных постепенно формируются типичные проявления МПС в сочетании с признаками множественного дизостоза, ночного апноэ, частых рецидивирующих респираторных инфекций и отитов. При этом скелетные нарушения у них проявляются в виде дисплазии или сколиоза, но нанизм, как правило, не развивается. Умственная отсталость носит умеренный характер, формируется довольно рано, к 3 годам и, как правило, не прогрессирует.

Частота синдрома Слая составляет менее чем 1 : 250 000 среди новорожденных.

Биохимические основы патогенеза

Основная функция β -глюкуронидазы — отщепление терминального остатка β -D-глюкуроновой кислоты от четырех ГАГ: дерматансульфата, гепарансульфата и двух хондроитинсульфатов. Зрелый мономер этого белка с молекулярной массой 78 кД, состоящий из 629 аминокислот с 4 потенциальными сайтами N-гликозилирования, транспортируется в лизосомы и расщепляется на 2 субъединицы каталитически активного фермента с молекулярной массой 60 и 18 кД [74].

При тяжелых младенческих формах синдрома Слая активность β -глюкуронидазы полностью отсутствует, либо составляет менее 1 %. При взрослых хронических формах активность фермента может достигать 10 % [29].

Картирование и идентификация гена GUSB

Определение аминокислотной последовательности очищенной β -глюкуронидазы позволило сконструировать олигонуклеотидные зонды, с помощью которых независимо из двух тканеспецифических библиотек генов трансформированных фибробластов и плаценты человека была изоли-

рована полноразмерная кДНК гена *GUSB* [31, 51]. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* ген *GUSB* был картирован в области 7q11.21 [61]. Он содержит 12 экзонов, распределенных на площади в 21 кб геномной ДНК [44]. Ген *GUSB* альтернативно сплайсируется с образованием двух изоформ, одна из которых с делецией 153 нуклеотидов, образующейся за счет вырезания экзона 6, каталитически неактивна. На разных хромосомах человека идентифицированы многочисленные псевдогены β -глюкуронидазы [61].

Мутации в гене GUSB

Около 90 % из более чем 50 мутаций, идентифицированных в гене *GUSB* у пациентов с синдромом Слая, являются точковыми заменами или делециями/инсерциями [65, 69, 74, 75, 80]. Миссенс-мутации часто затрагивают высоко консервативные аминокислоты. Мажорной среди них в различных популяциях является L176F, ассоциированная с низкой остаточной активностью бета-глюкуронидазы и тяжелыми формами заболевания. К «тяжелым» относятся нонсенс-мутации (W507X) и миссенс-мутации, сопровождающиеся аминокислотными заменами в гидрофобной коровой части белка или модифицирующие его фолдинг, такие как R216W, P148S и Y495C [74].

Экспериментальные модели

Модели МПС VII созданы и изучены на многих экспериментальных объектах. Так, у собак описано наследственное заболевание, сходное по своим клиническим проявлениям с наиболее тяжелыми формами МПС VII [32]. При биохимическом исследовании было показано отсутствие активности β -глюкуронидазы у больных животных.

Описана генетическая линия мышей с недостаточностью бета-глюкуронидазы, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу [15]. У мутантных мышей обнаружена гомозиготная делеция одного нуклеотида в 10-м экзоне гена *Gusb*, приводящая к сдвигу рамки считывания [57]. Эта мутация ответственна за наблюдаемый фенотип животных, моделирующий МПС VII. Инсерция deletированного нуклеотида путем олигонуклеотидного сайт-направленного мутагенеза, произведенная в культивируемых фибробластах мутантных мышей, полностью восстанавливает функцию гена. Трансплантация костного мозга мутантным животным значительно увеличивает продолжительность их жизни, при этом происходит заметная коррекция лизосомных накоплений [16]. На этой модельной линии доказана также возможность ФЗТ МПС VII, причем ее эффективность в значительной степени

зависит от срока начала лечения. Проводятся испытания различных способов доставки ферментов в лизосомы, как традиционные, основанные на взаимодействиях со специфическими поверхностными рецепторами клеток, так и альтернативные пептидопосредованные, основанные на взаимодействии фрагментов инсулиноподобного фактора роста II с катион-независимым маннозо-6-фосфатным рецептором [37]. Эта тактика приводит к снижению накоплений ГАГ в том числе и в гломерулярных подоцитах и остеобластах, что очень важно для предотвращения развития ведущих фенотипических проявлений МПС VII у мутантных животных. Хорошие результаты на модельных мышах были получены при сочетании ФЗТ и аллогенной трансплантации костного мозга.

Эффективность генотерапии также зависит от срока начала лечения. Так, внутривенное введение новорожденным мышам с наследственной недостаточностью β -глюкуронидазы рекомбинантного аденовирусного вектора, несущего нормальный ген *GUSB* человека, предотвращало у них развитие проявлений МПС VII [22]. При этом терапевтический уровень экспрессии гена *GUSB* достигается уже спустя неделю после проведенной процедуры и сохраняется на таком уровне в течение 16 нед. наблюдения во многих тканях, включая печень, сердце, легкие, селезенку, почки, ткани мозга и сетчатку.

Для изучения молекулярного патогенеза синдрома Слая были созданы три трансгенные линии мышей с направленно введенными миссенс-мутациями в гене *Gusb*, аналогичными тем, которые были идентифицированы у пациентов с МПС VII [69]. В каждой из этих модельных линий сохранялся свой уровень остаточной активности бета-глюкуронидазы, строго соответствующий экспрессивности фенотипических аномалий у мутантов. Возможность проведения исследований на культурах фибробластов больных и на модельных линиях животных создают хорошие предпосылки для разработки методов генотерапии МПС VII.

Успешная генокоррекция недостаточности бета-глюкуронидазы проведена как в системе *in vitro* путем ретровирусного переноса нормального гена *GUSB* в мутантные фибробласты человека, так и *in vivo* на собаках и мышах [54, 78]. При этом у больных собак введенный ген не только экспрессировался, но β -глюкуронидаза появлялась в лизосомах, что приводило к восстановлению процессинга специфических ГАГ. Введение этого же гена *GUSB* в мутантные стволовые клетки мышей приводило к длительной экспрессии β -глюкуронидазы, снижению лизосомных отложений в печени и селезен-

ке и к частичной коррекции проявлений болезни у трансгенных животных [79]. В другом эксперименте кДНК гена *GUSB* вводили в культивируемые мутантные фибробласты мышей и затем трансдуцированные клетки имплантировали подкожно мутантным животным. У всех трансгенных мышей наблюдали экспрессию введенного гена и полное исчезновение лизосомных отложений в печени и селезенке [60]. Полученные результаты подтверждают принципиальную возможность лечения методами генной терапии, по крайней мере, некоторых лизосомных болезней.

Описана модель МПС VII у домашних кошек, гомозиготных по миссенс-мутации в гене β -глюкуронидазы [26]. В некоторых отношениях эта модель оказалась более удобной, чем модели на мышах и собаках. Ретровирусный перенос нормального гена *Gusb* крысы, выполненный на этой модели, также приводил к восстановлению отсутствующей у мутантных кошек β -глюкуронидазной активности.

Результаты, полученные на экспериментальных животных, свидетельствует о принципиальной возможности лечения МПС VII у человека с использованием комбинированных подходов и, прежде всего, ФЗТ.

Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика МПС VII основана на анализе клинических проявлений заболевания в сочетании с определением содержания ГАГ в моче и исследованием активности фермента β -глюкуронидазы в сыворотке крови. Подтверждающим тестом является нахождение у больных МПС VII мутаций в гене *GUSB*.

Разработана ФЗТ синдрома Слая с использованием рекомбинантной β -глюкуронидазы человека — вестронидазы альфа. Клинические испытания подобной терапии, проведенные в ряде медицинских центров, показали ее безопасность и эффективность в течение длительных периодов лечения в плане снижения содержания ГАГ и улучшения ряда клинических показателей [19, 43, 55, 76].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают ответственность своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А., и др. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике / под ред. А.И. Карпищенко. В 2-х т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 472 с.
- Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. Санкт-Петербург: Интермедика, 1999. 212 с.
- Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–83. DOI: 10.17816/PED12273-83
- Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1997. 287 с.
- Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. DOI: 10.17816/PED12369-83
- Горбунова В.Н. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы III типа // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 69–81. DOI: 10.17816/PED12469-81
- Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
- Методические рекомендации по ранней диагностике мукополисахаридозов. Ассоциация медицинских генетиков. 2019. 56 с. Режим доступа: <http://amg-genetics.ru/pdf/med-rec-mps2019.pdf>. Дата обращения: 01.03.2022.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с мукополисахаридозом IV типа. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. 2015. 10 с.
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом VI типа. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. 2015. 12 с.
- Akyol M.U., Alden T.D., Amartino H., et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance // Orphanet J Rare Dis. 2019. Vol. 14, No. 1. P. 118. DOI: 10.1186/s13023-019-1080-y
- Álvarez V.J., Bravo S.B., Colón C., et al. Characterization of New Proteomic Biomarker Candidates in Mucopolysaccharidosis Type IVA // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 22, No. 1. P. 226. DOI: 10.3390/ijms22010226
- Arbisser A.I., Donnelly K.A., Scott C.I., et al. Morquio-like syndrome with beta-galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: mucopolysaccharidosis IV B // Am J Med Genet. 1977. Vol. 1. P. 195–205. DOI: 10.1002/ajmg.1320010205
- Baker E., Guo X.H., Orsborn A.M., et al. The Morquio syndrome (mucopolysaccharidoses IVA) gene maps to 16q24.3 // Am J Hum Genet. 1993. Vol. 52. P. 96–98.
- Birkenmeier E.H., Davisson M.T., Beamer W.G., et al. Murine mucopolysaccharidosis type VII: characterization of a mouse with beta-glucuronidase deficiency // J Clin Invest. 1989. Vol. 83. P. 1258–1266. DOI: 10.1172/JCI114010
- Birkenmeier E.H., Barker J.E., Vogler C.A., et al. Increased life span and correction of metabolic defect in murine mucopolysaccharidosis type VII after syngeneic bone marrow transplantation // Blood. 1991. Vol. 78, No. 11. P. 3081–3092.
- Brooks D.A., McCourt P.A.G., Gibson G.J., et al. Analysis of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase protein and kinetics in mucopolysaccharidosis type VI patients // Am J Hum Genet. 1991. Vol. 48, No. 4. P. 710–719.
- Bunge S., Kleijer W.J., Tylki-Szymanska A., et al. Identification of 31 novel mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene reveals excessive allelic heterogeneity among patients with Morquio A syndrome // Hum Mutat. 1997. Vol. 10, No. 3. P. 223–232. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<223::AID-HUMU8>3.0.CO;2-J
- Cadaoas J., Boyl G., Cullen S., et al. Vestronidase alfa: Recombinant human β -glucuronidase as an enzyme replacement therapy for MPS VII // Mol Genet Metab. 2020. Vol. 130, No. 1. P. 65–76. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.02.009
- Crawley A.C., Niedzielski K.H., Isaac E.L., et al. Enzyme replacement therapy from birth in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI // J Clin Invest. 1997. Vol. 99, No. 4. P. 651–662. DOI: 10.1172/JCI119208
- Crawley A.C., Yogalingam G., Muller V.J., Hopwood J.J. Two mutations within a feline mucopolysaccharidosis type VI colony cause three different clinical phenotypes // J Clin Invest. 1998. Vol. 101. P. 109–119. DOI: 10.1172/JCI935
- Daly T.M., Vogler C., Levy B., et al. Neonatal gene transfer leads to widespread correction of pathology in a murine model of lysosomal storage disease // Proc Nat Acad Sci. 1999. Vol. 96, No. 5. P. 2296–2300. DOI: 10.1073/pnas.96.5.2296
- Di Ferrante N.M., Ginsburg L.C., Donnelly P.V., et al. Deficiencies of glucosamine-6-sulfate or galactosamine-6-sulfate sulfatase are responsible for differ-

- ent mucopolysaccharidoses // *Science*. 1978. Vol. 199, No. 4324. P. 79–81. DOI: 10.1126/science.199.4324.79
24. Entchev E., Jantzen I., Masson Ph., et al. Odiparcil, a potential glycosaminoglycans clearance therapy in mucopolysaccharidosis VI-Evidence from *in vitro* and *in vivo* models // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, No. 5. P. e0233032. DOI: 10.1371/journal.pone.0233032
25. Evers M., Safti P., Schmid P., et al. Targeted disruption of the arylsulfatase B gene results in mice resembling the phenotype of mucopolysaccharidosis VI // *Proc Nat Acad Sci*. 1996. Vol. 93, No. 16. P. 8214–8219.
26. Fyfe J.C., Kurzhals R.L., Lassaline M.E., et al. Molecular basis of feline beta-glucuronidase deficiency: an animal model of mucopolysaccharidosis VII // *Genomics*. 1999. Vol. 58, P. 121–128. DOI: 10.1006/geno.1999.5825
27. Garrido E., Chabas A., Coll M.J., et al. Identification of the molecular defects in Spanish and Argentinian mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux – Lamy syndrome) patients, including 9 novel mutations // *Molec Genet Metab*. 2007. Vol. 92, No. 1–2. P. 122–130. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.06.002
28. Gibson G.J., Saccone G.T.P., Brooks D.A., et al. Human N-acetylgalactosamine-4-sulphate sulphatase: purification, monoclonal antibody production and native and subunit M(r) values // *Biochem J*. 1987. Vol. 248, No. 3. P. 755–764. DOI: 10.1042/bj2480755
29. Gieselmann V., Polten A., Kreysing J., von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of polyadenylation signal and N-glycosylation site // *Proc Nat Acad Sci*. 1989. Vol. 86, No. 23. P. 9436–9440. DOI: 10.1073/pnas.86.23.9436
30. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, No. 2. P. 405–418. DOI: 10.1542/peds.2006-2184
31. Guise K.S., Korneluk R.G., Wayne J., et al. Isolation and expression in *Escherichia coli* of a cDNA clone encoding human beta-glucuronidase // *Gene*. 1985. Vol. 34. P. 105–110. DOI: 10.1016/0378-1119(85)90300-2
32. Haskins M.E., Aguirre G.D., Jezyk P.F., et al. Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome): beta-glucuronidase-deficient mucopolysaccharidosis in the dog // *Am J Path*. 1991. Vol. 138, No. 6. P. 1553–1555.
33. Hori T., Tomatsu S., Nakashima Y., et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: common double deletion in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS) // *Genomics*. 1995. Vol. 26, No. 3. P. 535–542. DOI: 10.1016/0888-7543(95)80172-1
34. Jin W.D., Jackson C.E., Desnick R.J., Schuchman E.H. Mucopolysaccharidoses type VI: identification of the three mutations in the arylsulfatase B gene of patients with the severe and mild phenotypes provides molecular evidence for genetic heterogeneity // *Am J Hum Genet*. 1992. Vol. 50, No. 4. P. 795–800.
35. Karageorgos L., Brooks D.A., Pollard A., et al. Mutation analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients // *Hum Mutat*. 2007. Vol. 28, No. 9. P. 897–903. DOI: 10.1002/humu.20534
36. Kunieda T., Simonaro C. M., Yoshida M., et al. Mucopolysaccharidosis type VI in rats: isolation of cDNAs encoding arylsulfatase B, chromosomal localization of the gene, and identification of the mutation // *Genomics*. 1995. Vol. 29, No. 3. P. 582–587. DOI: 10.1006/geno.1995.9962
37. LeBowitz J.H., Grubb J.H., Maga J.A., et al. Glycosylation-independent targeting enhances enzyme delivery to lysosomes and decreases storage in mucopolysaccharidosis type VII mice // *Proc Nat Acad Sci*. 2004. Vol. 101, No. 9. P. 3083–3088. DOI: 10.1073/pnas.0308728100
38. Litjens T., Baker E.G., Beckmann K.R., et al. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase // *Hum Genet*. 1989. Vol. 82. P. 67–68. DOI: 10.1007/BF00288275
39. Litjens T., Brooks D.A., Peters C., et al. Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients // *Am J Hum Genet*. 1996. Vol. 58, No. 6. P. 1127–1134.
40. Litjens T., Hopwood J.J. Mucopolysaccharidosis type VI: structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase // *Hum Mutat*. 2001. Vol. 18, No. 4. P. 282–295. DOI: 10.1002/humu.1190
41. Lowry R.B., Applegarth D.A., Toone J.R., et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia // *Hum Genet*. 1990. Vol. 85. P. 389–390. DOI: 10.1007/BF00206770
42. Masuno M., Tomatsu S., Nakashima Y., et al. Mucopolysaccharidoses IVA: assignment of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene to chromosome 16q24 // *Genomics*. 1993. Vol. 16, No. 3. P. 777–778. DOI: 10.1006/geno.1993.1266
43. McCafferty E.H., Scott L.J. Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII // *BioDrugs*. 2019. Vol. 33. P. 233–240. DOI: 10.1007/s40259-019-00344-7
44. Miller R.D., Hoffmann J.W., Powell P.P., et al. Cloning and characterization of the human beta-glucuronidase gene // *Genomics*. 1990. Vol. 7, No. 2. P. 280–283. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90552-6
45. Montano A.M., Tomatsu S., Brusius A., et al. Growth charts for patients affected with Morquio A disease // *Am J Med Genet*. 2008. Vol. 146, No. 10. P. 1286–1295. DOI: 10.1002/ajmg.a.32281
46. Morris C.P., Guo X.H., Apostolou S., et al. Morquio A syndrome: cloning, sequence, and structure of the

- human N-acetylgalactosamine 6-sulfatase (GALNS) gene // *Genomics*. 1994. Vol. 22, No. 3. P. 652–654. DOI: 10.1006/geno.1994.1443
47. Nakashima Y., Tomatsu S., Hori T., et al. Mucopolysaccharidosis IV A: molecular cloning of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS) and analysis of the 5-prime-flanking region // *Genomics* 1994. Vol. 20, No. 2. P. 99–104. DOI: 10.1006/geno.1994.1132
 48. Nelson J., Broadhead D., Mossman J. Clinical findings in 12 patients with MPS IVA (Morquio's disease): further evidence for heterogeneity. Part I: clinical and biochemical findings // *Clin Genet*. 1988. Vol. 33, No. 2. P. 111–120. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb03421.x
 49. Nelson J., Crowhurst J., Carey B., Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia // *Am J Med Genet*. 2003. Vol. 123A, No. 3. P. 310–313. DOI: 10.1002/ajmg.a.20314
 50. Oshima A., Yoshida K., Shimmoto M., et al. Human beta-galactosidase gene mutations in Morquio B disease // *Am J Hum Genet*. 1991. Vol. 49, No. 5. P. 1091–1093.
 51. Oshima A., Kyle J.W., Miller R.D., et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase // *Proc Natl Acad Sci*. 1987. Vol. 84, No. 3. P. 685–689. DOI: 10.1073/pnas.84.3.685
 52. Paschke E., Milos I., Kreimer-Erlacher H., et al. Mutation analyses in 17 patients with deficiency in acid beta-galactosidase: three novel point mutations and high correlation of mutation W273L with Morquio disease type B // *Hum Genet*. 2001. Vol. 109. P. 159–166. DOI: 10.1007/s004390100570
 53. Peracha H., Sawamoto K., Averill L., et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA // *Mol Genet Metab* 2018. Vol. 125, No. 1–2. P. 18–37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.05.004
 54. Ponder K.P., Melniczek J.R., Xu L., et al. Therapeutic neonatal hepatic gene therapy in mucopolysaccharidosis VII dogs // *Proc Nat Acad Sci*. 2002. Vol. 99, No. 20. P. 13102–13107. DOI: 10.1073/pnas.192353499
 55. Qi Y., McKeever K., Taylor J., et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Optimize the Dose of Vestronidase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy for Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis Type VII: Results from Three Trials // *Clin Pharmacokinet*. 2019. Vol. 58, No. 5. P. 673–683. DOI: 10.1007/s40262-018-0721-y
 56. Rodríguez-López A., Pimentel-Vera L.N., Espejo-Mojica A.J., et al. Characterization of Human Recombinant N-Acetylgalactosamine-6-Sulfate Sulfatase Produced in *Pichia pastoris* as Potential Enzyme for Mucopolysaccharidosis IVA Treatment // *J Pharm Sci*. 2019. Vol. 108, No. 8. P. 2534–2541. DOI: 10.1016/j.xphs.2019.03.034
 57. Sands M.S., Birkenmeier E.H. A single-base-pair deletion in the beta-glucuronidase gene account for the phenotype murine mucopolysaccharidosis type VII // *Proc Nat Acad Sci*. 1993. Vol. 90, No. 14. P. 6567–6571. DOI: 10.1073/pnas.90.14.6567
 58. Sawamoto K., González J.V.A., Matthew Piechni M., et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management // *Int J Mol Sc*. 2020. Vol. 21, No. 4. P. 1517. DOI: 10.3390/ijms21041517
 59. Schuchman E.H., Jackson C.E., Desnick R.J. Human aryl-sulfatase B: MOPAC cloning, nucleotide sequence of a full-length cDNA and regions of amino acid identity with arylsulfatase A and C // *Genomics*. 1990. Vol. 6, No. 1. P. 149–158. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90460-C
 60. Sly W.S. Gene therapy on the Sly // *Nature Genet*. 1993. Vol. 4. P. 105–106. DOI: 10.1038/ng0693-105
 61. Speleman F., Vervoor R., Van R.N., et al. Localization by fluorescence *in situ* hybridization of the human functional beta-glucuronidase gene (GUSB) to 7q11.21-q11.22 and two pseudogenes to 5p13 and 5q13 // *Cytogenet Cell Genet*. 1996. Vol. 72. P. 53–55. DOI: 10.1159/000134161
 62. Sukeygawa K., Nakamura H., Kato Z., et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes // *Hum Molec Genet*. 2000. Vol. 9, No. 9. P. 1283–1290. DOI: 10.1093/hmg/9.9.1283
 63. Suzuki Y., Oshima A. A beta-galactosidase gene mutation identified in both Morquio B disease and infantile G(M1) gangliosidosis // (Letter) *Hum Genet*. 1993. Vol. 91. P. 407. DOI: 10.1007/BF00217370
 64. Tomatsu S., Fukuda S., Masue M., et al. Morquio disease: isolation, characterization and expression of full-length cDNA for human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase // *Biochem Biophys Res Commun*. 1991. Vol. 181, No. 2. P. 677–683. DOI: 10.1016/0006-291X(91)91244-7
 65. Tomatsu S., Fukuda S., Sukeygawa F., et al. Mucopolysaccharidoses type VII: Characterization of mutations and molecular heterogeneity // *Am J Hum Genet*. 1991. Vol. 48, No. 1. P. 89–96. DOI:
 66. Tomatsu S., Fukuda S., Masue M., et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: characterization and chromosomal localization of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene and genetic heterogeneity // (Abstract) *Am J Hum Genet*. 1992. Vol. 51. P. A178.
 67. Tomatsu S., Fukuda S., Cooper A., et al. Mucopolysaccharidosis IVA: identification of a common missense mutation I113F in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene // *Am J Hum Genet*. 1995. Vol. 57, No. 3. P. 556–563.
 68. Tomatsu S., Fukuda S., Yamagishi A., et al. Mucopolysaccharidosis IVA: four new exonic mutations in pa-

- tients with N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency // *Am J Hum Genet.* 1996. Vol. 58, No. 5. P. 950–962.
69. Tomatsu S., Orii K.O., Vogler C., et al. Missense models [Gus(tm(E536A)Sly), Gus(tm(E536Q)Sly), and Gus(tm(L175F)Sly)] of murine mucopolysaccharidosis type VII produced by targeted mutagenesis // *Proc Nat Acad Sci.* 2002. Vol. 99, No. 23. P. 14982–14987. DOI: 10.1073/pnas.232570999
 70. Tomatsu S., Orii K.O., Vogler C., et al. Mouse model of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency (Galns^{-/-}) produced by targeted disruption of the gene defective in Morquio A disease // *Hum Molec Genet.* 2003. Vol. 12, No. 24. P. 3349–3358. DOI: 10.1093/hmg/ddg366
 71. Tomatsu S., Dieter T., Schwartz I.V., et al. Identification of a common mutation in mucopolysaccharidosis IVA: correlation among genotype, phenotype, and keratan sulfate // *J Hum Genet.* 2004. Vol. 49, No. 9. P. 490–494. DOI: 10.1007/s10038-004-0178-8
 72. Tomatsu S., Montano A.M., Nishioka T., et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A) // *Hum Mutat.* 2005. Vol. 26, No. 6. P. 500–512. DOI: 10.1002/humu.20257
 73. Tomatsu S., Montano A.M., Ohashi A., et al. Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome // *Hum Molec Genet.* 2008. Vol. 17, No. 6. P. 815–824. DOI: 10.1093/hmg/ddm353
 74. Tomatsu S., Montano A.M., Dung V.C., et al. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome) // *Hum Mutat.* 2009. Vol. 30, No. 4. P. 511–519. DOI: 10.1002/humu.20828
 75. Vervoort R., Lissens W., Liebaers I. Molecular analysis of a patient with hydrops fetalis caused by beta-glucuronidase deficiency, and evidence for additional pseudogenes // *Hum Mutat.* 1993. Vol. 2, No. 6. P. 443–445. DOI: 10.1002/humu.1380020604
 76. Wang R.Y., Franco J.F.S., López-Valdez J., et al. The long-term safety and efficacy of vestronidase alfa, rhGUS enzyme replacement therapy, in subjects with mucopolysaccharidosis VII // *Mol Genet Metab.* 2020. Vol. 129, No. 3. P. 219–227. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.01.003
 77. Wang Z., Zhang W., Wang Y., et al. Mucopolysaccharidosis IVA mutations in Chinese patients: 16 novel mutations // *J Hum Genet.* 2010. Vol. 55, No. 8. P. 534–540. DOI: 10.1038/jhg.2010.65
 78. Wolfe J.H., Schuchman E.H., Stramm L.E., et al. Restoration of normal lysosomal function in mucopolysaccharidosis type VII cells by retroviral vector-mediated gene transfer // *Proc Natl Acad Sci.* 1990. Vol. 87, No. 8. P. 2877–2881. DOI: 10.1073/pnas.87.8.2877
 79. Wolfe J.H., Sands M.S., Barker J.E., et al. Reversal of pathology in murine mucopolysaccharidosis type VII by somatic cell gene transfer // *Nature.* 1992. Vol. 360, No. 6406. P. 749–753. DOI: 10.1038/360749a0
 80. Wu B.M., Sly W.S. Mutational studies in a patients with hydrops fetalis form of mucopolysaccharidosis type VII // *Hum Mutat.* 1993. Vol. 2, No. 6. P. 446–457. DOI: 10.1002/humu.1380020605
 81. Yamada N., Fukuda S., Tomatsu S., et al. Molecular heterogeneity in mucopolysaccharidosis IVA in Australia and Northern Ireland: nine novel mutations including T312S, a common allele that confers a mild phenotype // *Hum Mutat.* 1998. Vol. 11, No. 3. P. 202–208. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:3<202::AID-HUMU4>3.0.CO;2-J
 82. Yogalingam G., Litjens T., Bielicki J., et al. Feline mucopolysaccharidosis type VI // *J Biol Chem.* 1996. Vol. 271, No. 44. P. 27259–27265. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27259
 83. Yoshida M., Noguchi J., Ikada H., et al. Arylsulfatase B-deficient mucopolysaccharidosis in rat // *J Clin Invest.* 1993. Vol. 91, No. 3. P. 1099–1104. DOI: 10.1172/JCI116268
 84. Yuskiv N., Higaki K., Stockler-Ipsiroglu S. Morquio B Disease. Disease Characteristics and Treatment Options of a Distinct *GLB1*-Related Dysostosis Multiplex // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 23. P. 9121. DOI: 10.3390/ijms21239121

REFERENCES

1. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. Medicinskie laboratornye tehnologii: rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike. Ed. Karpishchenko AI. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 472 p. (In Russ.)
2. Gorbunova VN. Molekulyarnye osnovy medicinskoj genetiki. Saint Petersburg: Intermedika; 1999. 212 p. (In Russ.)
3. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal Storage Diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2021;12(2):73–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12273-83
4. Gorbunova VN, Baranov VS. Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolevanii. Saint Petersburg: Special'naya Literatura; 1997. 287 p. (In Russ.)
5. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2021;12(3):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12369-83
6. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2021;12(4):69–81. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12469-81
7. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. Rukovodstvo po perinatologii. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1216 p. (In Russ.)

8. Metodicheskie rekomendatsii po rannei diagnostike mukopolisakharidozov. Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov. 2019. 56 p. (In Russ.) Available from: <http://amg-genetics.ru/pdf/med-rec-mps2019.pdf>
9. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu pomoshchi detyam s mukopolisakharidozom IV tipa. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Soyuz pediatrov Rossii. 2015. 10 p. (In Russ.)
10. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s mukopolisakharidozom VI tipa. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Soyuz pediatrov Rossii. 2015. 12 p. (In Russ.)
11. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):118.
12. Álvarez VJ, Bravo SB, Colón C, et al. Characterization of New Proteomic Biomarker Candidates in Mucopolysaccharidosis Type IVA. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):226.
13. Arbisser AI, Donnelly KA, Scott CI, et al. Morquio-like syndrome with beta-galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: mucopolysaccharidosis IV B. *Am J Med Genet.* 1977;1:195–205.
14. Baker E, Guo XH, Orsborn AM, et al. The Morquio syndrome (mucopolysaccharidoses IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet.* 1993;52:96–98.
15. Birkenmeier EH, Davisson MT, Beamer WG, et al. Murine mucopolysaccharidosis type VII: characterization of a mouse with beta-glucuronidase deficiency. *J Clin Invest.* 1989;83:1258–1266.
16. Birkenmeier EH, Barker JE, Vogler CA, et al. Increased life span and correction of metabolic defect in murine mucopolysaccharidosis type VII after syngeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1991;78(11):3081–3092.
17. Brooks DA, McCourt PAG, Gibson GJ, et al. Analysis of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase protein and kinetics in mucopolysaccharidosis type VI patients. *Am J Hum Genet.* 1991;48(4):710–719.
18. Bunge S, Kleijer WJ, Tylki-Szymanska A, et al. Identification of 31 novel mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene reveals excessive allelic heterogeneity among patients with Morquio A syndrome. *Hum Mutat.* 1997;10(3):223–232. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:3<223::AID-HUMU8>3.0.CO;2-J
19. Cadaoas J, Boyl G, Cullen S, et al. Vestronidase alfa: Recombinant human β -glucuronidase as an enzyme replacement therapy for MPS VII. *Mol Genet Metab.* 2020;130(1):65–76. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.02.009
20. Crawley AC, Niedzielski KH, Isaac EL, et al. Enzyme replacement therapy from birth in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI. *J Clin Invest.* 1997;99(4):651–662. DOI: 10.1172/JCI119208
21. Crawley AC, Yogalingam G, Muller VJ, Hopwood JJ. Two mutations within a feline mucopolysaccharidosis type VI colony cause three different clinical phenotypes. *J Clin Invest.* 1998;101:109–119. DOI: 10.1172/JCI935
22. Daly TM, Vogler C, Levy B, et al. Neonatal gene transfer leads to widespread correction of pathology in a murine model of lysosomal storage disease. *Proc Nat Acad Sci.* 1999;96(5):2296–2300. DOI: 10.1073/pnas.96.5.2296
23. Di Ferrante NM, Ginsburg LC, Donnelly PV, et al. Deficiencies of glucosamine-6-sulfate or galactosamine-6-sulfate sulfatase are responsible for different mucopolysaccharidoses. *Science.* 1978;199(4324):79–81. DOI: 10.1126/science.199.4324.79
24. Entchev E, Jantzen I, Masson Ph, et al. Odiparcil, a potential glycosaminoglycans clearance therapy in mucopolysaccharidosis VI—Evidence from *in vitro* and *in vivo* models. *PLoS One.* 2020;15(5): e0233032. DOI: 10.1371/journal.pone.0233032
25. Evers M, Safti P, Schmid P, et al. Targeted disruption of the arylsulfatase B gene results in mice resembling the phenotype of mucopolysaccharidosis VI. *Proc Nat Acad Sci.* 1996;93(16):8214–8219. DOI: 10.1073/pnas.93.16.8214
26. Fyfe JC, Kurzhals RL, Lassaline ME, et al. Molecular basis of feline beta-glucuronidase deficiency: an animal model of mucopolysaccharidosis VII. *Genomics.* 1999;58(2):121–128. DOI: 10.1006/geno.1999.5825
27. Garrido E, Chabas A, Coll MJ, et al. Identification of the molecular defects in Spanish and Argentinian mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy syndrome) patients, including 9 novel mutations. *Molec Genet Metab.* 2007;92(1–2):122–130. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.06.002
28. Gibson GJ, Saccone GTP, Brooks DA, et al. Human N-acetylgalactosamine-4-sulphate sulphatase: purification, monoclonal antibody production and native and subunit M(r) values. *Biochem J.* 1987;248(3):755–764. DOI: 10.1042/bj2480755
29. Gieselmann V, Polten A, Kreysing J, von Figura K. Arylsulfatase A pseudodeficiency: loss of polyadenylation signal and N-glycosylation site. *Proc Nat Acad Sci.* 1989;86(23):9436–9440. DOI: 10.1073/pnas.86.23.9436
30. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007;120(2):405–418. DOI: 10.1542/peds.2006-2184
31. Guise KS, Korneluk RG, Waye J, et al. Isolation and expression in *Escherichia coli* of a cDNA clone encoding human beta-glucuronidase. *Gene.* 1985;34:105–110. DOI: 10.1016/0378-1119(85)90300-2
32. Haskins ME, Aguirre GD, Jezyk PF, et al. Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome): beta-glucuron-

- idase-deficient mucopolysaccharidosis in the dog. *Am J Path.* 1991;138(6):1553–1555.
33. Hori T, Tomatsu S, Nakashima Y, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: common double deletion in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS). *Genomics.* 1995;26(3):535–542. DOI: 10.1016/0888-7543(95)80172-1
34. Jin WD, Jackson CE, Desnick RJ, Schuchman EH. Mucopolysaccharidoses type VI: identification of the three mutations in the arylsulfatase B gene of patients with the severe and mild phenotypes provides molecular evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1992;50(4):795–800.
35. Karageorgos L, Brooks DA, Pollard A, et al. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat.* 2007;28:897–903. DOI: 10.1002/humu.20534
36. Kunieda T, Simonaro CM, Yoshida M, et al. Mucopolysaccharidosis type VI in rats: isolation of cDNAs encoding arylsulfatase B, chromosomal localization of the gene, and identification of the mutation. *Genomics.* 1995;29:582–587. DOI: 10.1006/geno.1995.9962
37. LeBowitz JH, Grubb JH, Maga JA, et al. Glycosylation-independent targeting enhances enzyme delivery to lysosomes and decreases storage in mucopolysaccharidosis type VII mice. *Proc Nat Acad Sci.* 2004;101(9):3083–3088. DOI: 10.1073/pnas.0308728100
38. Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, et al. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Genet.* 1989;82:67–68. DOI: 10.1007/BF00288275
39. Litjens T, Brooks DA, Peters C, et al. Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients. *Am J Hum Genet.* 1996;58(6):1127–1134.
40. Litjens T, Hopwood JJ. Mucopolysaccharidosis type VI: structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Mutat.* 2001;18(4):282–295. DOI: 10.1002/humu.1190
41. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet.* 1990;85:389–390. DOI: 10.1007/BF00206770
42. Masuno M, Tomatsu S, Nakashima Y, et al. Mucopolysaccharidoses IVA: assignment of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene to chromosome 16q24. *Genomics.* 1993;16(3):777–778. DOI: 10.1006/geno.1993.1266
43. McCafferty EH, Scott LJ. Vestronidase Alfa: A Review in Mucopolysaccharidosis VII. *Bio Drugs.* 2019;33(2):233–240. DOI: 10.1007/s40259-019-00344-7
44. Miller RD, Hoffmann JW, Powell PP, et al. Cloning and characterization of the human beta-glucuronidase gene. *Genomics.* 1990;7(2):280–283. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90552-6
45. Montano AM, Tomatsu S, Brusius A, et al. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet.* 2008;146(10):1286–1295. DOI: 10.1002/ajmg.a.32281
46. Morris CP, Guo XH, Apostolou S, et al. Morquio A syndrome: cloning, sequence, and structure of the human N-acetylgalactosamine 6-sulfatase (GALNS) gene. *Genomics.* 1994;22(3):652–654. DOI: 10.1006/geno.1994.1443
47. Nakashima Y, Tomatsu S, Hori T, et al. Mucopolysaccharidosis IV A: molecular cloning of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS) and analysis of the 5-prime-flanking region. *Genomics.* 1994;20(2):99–104. DOI: 10.1006/geno.1994.1132
48. Nelson J, Broadhead D, Mossman J. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease): further evidence for heterogeneity. Part I: clinical and biochemical findings. *Clin Genet.* 1988;33(2):111–120. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1988.tb03421.x
49. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet.* 2003;123A(3):310–313. DOI: 10.1002/ajmg.a.20314
50. Oshima A, Yoshida K, Shimmoto M, et al. Human beta-galactosidase gene mutations in Morquio B disease. *Am J Hum Genet.* 1991;49(5):1091–1093.
51. Oshima A, Kyle JW, Miller RD, et al. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human beta-glucuronidase. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;84(3):685–689. DOI: 10.1073/pnas.84.3.685
52. Paschke E, Milos I, Kreimer-Erlacher H, et al. Mutation analyses in 17 patients with deficiency in acid beta-galactosidase: three novel point mutations and high correlation of mutation W273L with Morquio disease type B. *Hum Genet.* 2001;109:159–166. DOI: 10.1007/s004390100570
53. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, et al. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2018;125(1–2):18–37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.05.004
54. Ponder KP, Melniczek JR, Xu L, et al. Therapeutic neonatal hepatic gene therapy in mucopolysaccharidosis VII dogs. *Proc Nat Acad Sci.* 2002;99(20):13102–13107. DOI: 10.1073/pnas.192353499
55. Qi Y, McKeever K, Taylor J, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Optimize the Dose of Vestronidase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy for Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis Type VII: Results from Three Trials. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(5):673–683. DOI: 10.1007/s40262-018-0721-y

56. Rodríguez-López A, Pimentel-Vera LN, Espejo-Mojica AJ, et al. Characterization of Human Recombinant N-Acetylgalactosamine-6-Sulfate Sulfatase Produced in *Pichia pastoris* as Potential Enzyme for Mucopolysaccharidosis IVA Treatment. *J Pharm Sci*. 2019;108(8):2534–2541. DOI: 10.1016/j.xphs.2019.03.034
57. Sands MS, Birkenmeier EH. A single-base-pair deletion in the beta-glucuronidase gene account for the phenotype murine mucopolysaccharidosis type VII. *Proc Nat Acad Sci*. 1993;90(14):6567–6571. DOI: 10.1073/pnas.90.14.6567
58. Sawamoto K, González JVA, Matthew Piechni M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sc*. 2020;21(4):1517. DOI: 10.3390/ijms21041517
59. Schuchman EH, Jackson CE, Desnick RJ. Human arylsulfatase B: MOPAC cloning, nucleotide sequence of a full-length cDNA and regions of amino acid identity with arylsulfatase A and C. *Genomics*. 1990;6(1):149–158. DOI: 10.1016/0888-7543(90)90460-C
60. Sly WS. Gene therapy on the Sly. *Nature Genet*. 1993;4:105–106. DOI: 10.1038/ng0693-105
61. Speleman F, Vervoor R, Van Ro N, et al. Localization by fluorescence in situ hybridization of the human functional beta-glucuronidase gene (GUSB) to 7q11.21-q11.22 and two pseudogenes to 5p13 and 5q13. *Cytogenet. Cell Genet*. 1996;72:53–55. DOI: 10.1159/000134161
62. Sukegawa K, Nakamura H, Kato Z, et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes. *Hum Molec Genet*. 2000;9(9):1283–1290. DOI: 10.1093/hmg/9.9.1283
63. Suzuki Y, Oshima A. A beta-galactosidase gene mutation identified in both Morquio B disease and infantile G(M1) gangliosidosis. (*Letter*) *Hum Genet*. 1993;91:407. DOI: 10.1007/BF00217370
64. Tomatsu S, Fukuda S, Masue M, et al. Morquio disease: isolation, characterization and expression of full-length cDNA for human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *Biochem Biophys Res. Commun*. 1991;181(2):677–683. DOI: 10.1016/0006-291X(91)91244-7
65. Tomatsu S, Fukuda S, Sukegawa F, et al. Mucopolysaccharidoses type VII: Characterization of mutations and molecular heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 1991;48(1):89–96.
66. Tomatsu S, Fukuda S, Masue M, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: characterization and chromosomal localization of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene and genetic heterogeneity. (Abstract). *Am J Hum Genet*. 1992;51:A178.
67. Tomatsu S, Fukuda S, Cooper A, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: identification of a common missense mutation I113F in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene. *Am J Hum Genet*. 1995;57(3):556–563.
68. Tomatsu S, Fukuda S, Yamagishi A, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: four new exonic mutations in patients with N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1996;58(5):950–962.
69. Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, et al. Missense models [Gus(tm(E536A)Sly), Gus(tm(E536Q)Sly), and Gus(tm(L175F)Sly)] of murine mucopolysaccharidosis type VII produced by targeted mutagenesis. *Proc Nat Acad Sci*. 2002;99(23):14982–14987. DOI: 10.1073/pnas.232570999
70. Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, et al. Mouse model of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency (Galns^{-/-}) produced by targeted disruption of the gene defective in Morquio A disease. *Hum Molec Genet*. 2003;12(24):3349–3358. DOI: 10.1093/hmg/ddg366
71. Tomatsu S, Dieter T, Schwartz IV, et al. Identification of a common mutation in mucopolysaccharidosis IVA: correlation among genotype, phenotype, and keratan sulfate. *J Hum Genet*. 2004;49(9):490–494. DOI: 10.1007/s10038-004-0178-8
72. Tomatsu S, Montano AM, Nishioka T, et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat*. 2005;26(6):500–512. DOI: 10.1002/humu.20257
73. Tomatsu S, Montano AM, Ohashi A, et al. Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome. *Hum Molec Genet*. 2008;17(6):815–824. DOI: 10.1093/hmg/ddm353
74. Tomatsu S, Montano AM, Dung VC, et al. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). *Hum Mutat*. 2009;30(4):511–519. DOI: 10.1002/humu.20828
75. Vervoort R, Lissens W, Liebaers I. Molecular analysis of a patient with hydrops fetalis caused by beta-glucuronidase deficiency, and evidence for additional pseudogenes. *Hum Mutat*. 1993;2(6):443–445. DOI: 10.1002/humu.1380020604
76. Wang RY, Franco JF, da S, López-Valdez J, et al. The long-term safety and efficacy of vestronidase alfa, rhGUS enzyme replacement therapy, in subjects with mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab*. 2020;129(3):219–227. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.01.003
77. Wang Z, Zhang W, Wang Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA mutations in Chinese patients: 16 novel mutations. *J Hum Genet*. 2010;55:534–540.
78. Wolfe JH, Schuchman EH, Stramm LE, et al. Restoration of normal lysosomal function in mucopolysaccharidosis type VII cells by retroviral vector-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87(8):2877–2881. DOI: 10.1073/pnas.87.8.2877

79. Wolfe JH, Sands MS, Barker JE, et al. Reversal of pathology in murine mucopolysaccharidosis type VII by somatic cell gene transfer. *Nature*. 1992;360(6406): 749–753. DOI: 10.1038/360749a0
80. Wu BM, Sly WS. Mutational studies in a patients with hydrops fetalis form of mucopolysaccharidosis type VII. *Hum Mutat*. 1993;2(6):446–457. DOI: 10.1002/humu.1380020605
81. Yamada N, Fukuda S, Tomatsu S, et al. Molecular heterogeneity in mucopolysaccharidosis IVA in Australia and Northern Ireland: nine novel mutations including T312S, a common allele that confers a mild phenotype. *Hum Mutat*. 1998;11(3):202–208. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:3<202::AID-HUMU4>3.0.CO;2-J
82. Yogalingam G, Litjens T, Bielicki J, et al. Feline mucopolysaccharidosis type VI. *J Biol Chem*. 1996;271(44): 27259–27265. DOI: 10.1074/jbc.271.44.27259
83. Yoshida M, Noguchi J, Ikadai H, et al. Arylsulfatase B-deficient mucopolysaccharidosis in rat. *J Clin Invest*. 1993;91(3):1099–1104. DOI: 10.1172/JCI116268
84. Yuskiv N, Higaki K, Stockler-Ipsiroglu S, Morquio B Disease. Disease Characteristics and Treatment Options of a Distinct *GLB1*-Related Dysostosis Multiplex. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9121. DOI: 10.3390/ijms21239121

◆ Информация об авторах

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

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

◆ Information about the authors

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

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



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы <http://gpma.ru/science/pediatr/>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions>).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь

с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать

договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы <http://gpma.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ [eLibrary.ru](http://elibrary.ru).

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарности людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. Список литературы. В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...», и др.) или «...», et al.). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

- Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

- англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

- русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

- Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinske og jusstudenter. Tidsskr Nor Lægeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер);страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnoy mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovaniye izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском.**

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая

должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической вариативности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами *, **, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. E-mail: nl@eco-vector.com. Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.