



# Pediatrician (St. Petersburg)

Том (Volume) 13  
Выпуск (Issue) 2  
2022

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. Krasnosheikova** — 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](mailto: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. 14,25

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург,

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

Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 2-4305-X.

Подписано в печать 29.04.2022

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

*К.Ю. Ермоленко, К.В. Пшениснов,  
Ю.С. Александрович, А.И. Конев,  
В.Е. Иронов, С.Н. Незабудкин,  
В.В. Погорельчук, В.А. Евграфов*

Роль ультразвуковой диагностики в интенсивной терапии  
септического шока у детей: обзор литературы и клинический  
случай ..... 5

## ◆ EDITORIAL

*K.Yu. Ermolenko, K.V. Pshenisnov,  
Yu.S. Aleksandrovich, A.I. Konev,  
V.E. Ironosov, S.N. Nezabudkin,  
V.V. Pogorelchuk, V.A. Evgrafov*

Role of ultrasound diagnostics  
in pediatric septic shock intensive care:  
review and clinical case ..... 5

## ◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Е.Л. Ситкина, Д.А. Лioзнов, Р.А. Иванова,  
Н.В. Сабадаш, Р.Э. Мейриева, О.В. Горчакова,  
Т.В. Антонова*

Клинико-лабораторная характеристика течения эпиглоттита,  
вызванного гемофильной палочкой типа b, у детей ..... 17

*К.М. Щепеткова, Е.Г. Батоцыренова,  
Л.А. Литвиненко, Н.П. Раменская, В.А. Кашуро*

Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов  
в эритроцитах крыс при низкодозовом воздействии ацетатом  
ртути ..... 25

*В.Н. Буряк, Т.И. Антонова, М.В. Дудко,  
К.К. Шепеленко, И.В. Малышева*

Состояние функциональной активности печени при  
атопическом дерматите у детей ..... 35

*В.Г. Арсентьев, С.Б. Калядин,  
Ж.Н. Терентьева, М.А. Пахомова*

Состояние кровотока магистральных артерий головы  
у детей с нейрорегуляторной дисфункцией и дисплазией  
соединительной ткани ..... 43

## ◆ ORIGINAL STUDIES

*E.L. Sitkina, D.A. Lioznov, R.A. Ivanova,  
N.V. Sabadash, R.E. Meyrieva, O.V. Gorchakova,  
T.V. Antonova*

Clinical and laboratory characteristics of epiglottitis caused by  
*Haemophilus influenzae* type b in children ..... 17

*K.M. Shchepetkova, E.G. Batotsyrenova,  
L.A. Litvinenko, N.P. Ramenskaya, V.A. Kashuro*

Antioxidant system and lipid peroxidation  
in rat erythrocytes under low-dose exposure  
to mercury acetate ..... 25

*V.N. Buryak, T.I. Antonova, M.V. Dudko,  
K.K. Shepelenko, I.V. Malysheva*

State of liver functional activity in children  
with atopic dermatitis ..... 35

*V.G. Arsentev, S.B. Kalyadin,  
J.N. Terenteva, M.A. Pakhomova*

The state of blood flow of the main arteries of the head  
in children with neurocirculatory dysfunction and connective  
tissue dysplasia ..... 43

## ◆ ОБЗОРЫ

*С.С. Скляр, А.П. Трашков, М.В. Мацко,  
Б.И. Сафаров, А.Г. Васильев*

Иммунный ответ на первичную глиобластому ..... 49

## ◆ REVIEWS

*S.S. Sklyar, A.P. Trashkov, M.V. Matsko,  
B.I. Safarov, A.G. Vasiliev*

Immune response to primary glioblastoma ..... 49

◆ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ  
ОБМЕНА

*В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская,  
Г.А. Янус, М.М. Костик*

Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы —  
болезни Фабри, Гоше, Фарбера ..... 61

◆ CONGENITAL METABOLIC  
DISEASES

*V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaya,  
G.A. Janus, M.M. Kostik*

Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses —  
Fabry, Gaucher and Farber diseases ..... 61



## ◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Н.А. Белых, Ю.Б. Стародубцева,  
М.А. Сологуб, И.В. Пизнюр*

Клинический случай нейронального цероидного  
липофусциноза 2-го типа у ребенка ..... 89

*И.Р. Милявская, М.О. Ревнова, Л.М. Леина,  
Е.Ю. Фелькер, О.К. Минеева, Е.С. Большакова*

Синдром стафилококковой обожженной кожи.  
Клинический случай ..... 99

## ◆ CLINICAL OBSERVATION

*N.A. Belykh, Yu.B. Starodubtseva,  
M.A. Sologub, I.V. Pisyur*

Clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type II  
in a child ..... 89

*I.R. Milyavskaya, M.O. Revnova, L.M. Leina,  
E.Yu. Felker, O.K. Mineeva, E.S. Bolshakova*

Staphylococcal-scalded skin syndrome.  
A clinical case ..... 99

## ◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов ..... 109

## ◆ INFORMATION

Rules for authors ..... 109



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1325-15>

Научная статья

## РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА У ДЕТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© К.Ю. Ермоленко<sup>1,2</sup>, К.В. Пшениснов<sup>1</sup>, Ю.С. Александрович<sup>1</sup>, А.И. Конев<sup>1,2</sup>,  
В.Е. Ироносов<sup>1</sup>, С.Н. Незабудкин<sup>1</sup>, В.В. Погорельчук<sup>1</sup>, В.А. Евграфов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Ермоленко К.Ю., Пшениснов К.В., Александрович Ю.С., Конев А.И., Ироносов В.Е., Незабудкин С.Н., Погорельчук В.В., Евграфов В.А. Роль ультразвуковой диагностики в интенсивной терапии септического шока у детей: обзор литературы и клинический случай // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1325-15>

Статья посвящена применению методов ультразвуковой диагностики для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при критических состояниях у детей и выбора оптимальной гемодинамической поддержки. Продemonстрирована необходимость тщательного развернутого мониторинга у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии, отражена низкая чувствительность и специфичность широко используемых в настоящее время клинических признаков, что ограничивает их использование при выборе методов лечения. В качестве альтернативы предлагается применение методов ультразвуковой диагностики, оценивающих сердечный выброс, позволяющих принять обоснованное решение о лечебных мероприятиях с учетом текущей клинической ситуации. Описаны широкие возможности и многочисленные достоинства ультразвуковой навигации при оказании помощи пациентам с самыми разнообразными жизнеугрожающими состояниями. В качестве основного достоинства отмечается возможность получения информации в режиме реального времени, непосредственно у постели больного. Представлен клинический случай цель-ориентированной интенсивной терапии систолической дисфункции левого желудочка у ребенка девяти лет на фоне течения септического процесса с применением методов ультразвуковой оценки гемодинамического статуса. Использование методов ультразвуковой визуализации позволило выявить причину ухудшения состояния и провести обоснованную коррекцию лечения, что обеспечило максимально быстрое регрессирование нарушений гемодинамики и способствовало благоприятному исходу заболевания. Отмечена простота и доступность оценки фракции выброса по Тейхольцу, что позволяет применять ее в рутинной практике для выбора оптимальной гемодинамической поддержки и оценки эффективности лечения в динамике.

**Ключевые слова:** интенсивная терапия; дети; систолическая фракция сердца; фракция выброса; инфекции; септический шок.

Поступила: 21.02.2022

Одобрена: 17.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1325-15>  
Research Article

## ROLE OF ULTRASOUND DIAGNOSTICS IN PEDIATRIC SEPTIC SHOCK INTENSIVE CARE: A REVIEW AND A CLINICAL CASE

© Kseniya Yu. Ermolenko<sup>1,2</sup>, Konstantin V. Pshenisnov<sup>1</sup>,  
Yuriy S. Aleksandrovich<sup>1</sup>, Aleksandr I. Konev<sup>1,2</sup>, Vyacheslav E. Ironosov<sup>1</sup>,  
Sevir N. Nezabudkin<sup>1</sup>, Victor V. Pogorelchuk<sup>1</sup>, Vladimir A. Evgrafov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Ermolenko KYu, Pshenisnov KV, Aleksandrovich YuS, Konev AI, Ironosov VE, Nezabudkin SN, Pogorelchuk VV, Evgrafov VA. Role of ultrasound diagnostics in pediatric septic shock intensive care: review and clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):5-15. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1325-15>

The article is devoted to the use of ultrasound diagnostics methods to assess the functional state of the cardiovascular system in critical conditions in children and the choice of optimal hemodynamic support. The need for careful detailed monitoring in patients in pediatric intensive care units has been demonstrated, the low sensitivity and specificity of the currently widely used clinical signs are reflected, which limits their use in the choice of treatment methods. As an alternative, it is proposed to use ultrasound diagnostics that assess cardiac output, allowing you to make an informed decision on medical measures taking into account the current clinical situation. The wide possibilities and numerous advantages of ultrasonic navigation in providing assistance to patients with a wide variety of life-threatening conditions are described. The main advantage is the possibility of obtaining information in real time, directly at the bedside. A clinical case of a target-oriented intensive therapy of left ventricular systolic dysfunction in a nine-year-old child against the background of a septic process using methods of ultrasonic assessment of hemodynamic status is presented. The use of ultrasound imaging methods made it possible to identify the cause of the deterioration of the condition and conduct a reasonable treatment correction, which ensured the fastest regression of hemodynamic disorders and contributed to a favorable outcome of the disease. The simplicity and accessibility of the Teicholz estimate of the ejection fraction was noted, which allows it to be used in routine practice to select the optimal hemodynamic support and assess the effectiveness of treatment over time.

**Keywords:** intensive care; pediatric; systolic fraction of the heart; ejection fraction; infections; septic shock.

Received: 21.02.2022

Revised: 17.03.2022

Accepted: 29.04.2022

Оценка гемодинамического статуса с целью оптимизации инфузионной терапии и гемодинамической поддержки у детей в критическом состоянии, обусловленном тяжелым течением инфекционных заболеваний, — одна из ключевых задач интенсивной терапии, от решения которой во многом зависит исход заболевания [1, 2].

Традиционно, на протяжении многих лет для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) использовались такие неспецифические показатели, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, окраска и температура кожи, перфузионный индекс и др. [8].

Однако их патологические отклонения от нормы нередко встречаются и при таких состояниях, как гипоксия, выраженная боль, расстройства дыхания, гипергликемия и др. [6, 15]. Несомненно, патогенез гемодинамических нарушений при критических состояниях у детей весьма сложен и включает в себя не только расстройства нервно-гуморальной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, но и метаболические нарушения, связанные с воздействием провоспалительных медиаторов, нарушением кислотно-щелочного состояния и развитием тромбогеморрагических осложнений [21, 23]. Это и послужило причиной поиска более достоверных критериев кардиальной дисфункции, с целью диагностики которой в настоящее время широко используется оценка систолической функции сердца. Современные методы диагностики позволяют оценивать и сопоставлять показатели системной и церебральной перфузии, поскольку именно общее периферическое сопротивление и сердечный выброс оказывают существенное влияние на церебральное перфузионное давление, а следовательно и на исход заболевания у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза [9, 14].

В ОРИТ в настоящее время в широкое использование вошли методы ультразвуковой диагностики и, в первую очередь, эхокардиография, что обусловлено доступностью, простотой выполнения и объективностью получаемой информации без проведения высоко инвазивных вмешательств, при этом вероятность погрешности при визуализации анатомических структур не превышает 4 % [3, 5, 6, 12, 15, 16, 18–22, 24, 25].

В мировой клинической практике методы ультразвуковой диагностики в ОРИТ стали применять уже в конце 1980-х годов. В 1990 г. Американским колледжем интенсивной медицины организован первый курс по ультразвуковой диагностике, на ко-

тором были определены основные цели и задачи ультразвуковых исследований в экстренных и чрезвычайных ситуациях с целью улучшения качества оказания медицинской помощи и коррекции мероприятий интенсивной терапии, уменьшения длительности и стоимости лечения. В настоящее время ультразвуковое исследование считается самым востребованным методом диагностики у врачей всех специальностей, оказывающих помощь пациентам в критическом состоянии, поскольку позволяет выявить имеющиеся патологические изменения непосредственно у постели пациента в максимально короткие сроки и принять правильное тактическое решение, зачастую определяющее исход заболевания [6, 15]. Яркий пример такой ситуации — остро развившаяся тампонада сердца, своевременное выявление и устранение которой позволяет спасти жизнь пациента [20].

Такой подход к диагностике и лечению полностью отражен в концепции цель-ориентированной терапии («goal direct therapy»), которая подразумевает обоснованное воздействие на физиологические механизмы и органы-мишени для улучшения сердечного выброса, доставки кислорода, поддержания адекватной перфузии тканей и потребления кислорода [11].

Одной из наиболее сложных категорий пациентов ОРИТ, у которых применение методов ультразвуковой диагностики позволяет принять обоснованное решение по лечению, являются пациенты с септическим шоком, у которых практически в 100 % случаев имеет место кардиальная дисфункция, что требует рационального проведения инфузионной терапии с целью предотвращения как гиповолемии, так и перегрузки объемом [13].

В настоящее время существуют самые разные точки приложения методов ультразвуковой диагностики у пациентов в критическом состоянии. В частности, они широко используются при оказании помощи пациентам с политравмой (FAST — Focused Assessment with Sonography in Trauma), для обеспечения сосудистого доступа, что позволяет свести к минимуму вероятность потенциальных осложнений. Американское общество эхокардиографии (American Society of Echocardiography — ASE) вместе с Американской ассоциацией врачей неотложной помощи (American College of Emergency Physicians — ACEP) недавно признали эффективность специализированного ультразвукового исследования сердца — Focused cardiac ultrasound (FOCUS) — в ургентных ситуациях [7].

Эхокардиография позволяет непосредственно у постели больного изучить насосную и сократительную способность сердца, оценив линейные

и объемные характеристики миокарда, фракцию выброса, ударный объем и сердечный индекс [20].

Один из показателей, отражающий сократительную способность левого желудочка, — фракция выброса, которая в норме должна составлять более 50 %. При величине от 40 до 50 % говорят о «сумеречной» зоне, а показатель менее 40 % свидетельствует об ее очевидном снижении [17].

В то же время следует помнить, что фракция выброса левого желудочка напрямую зависит от его объема, преднагрузки, постнагрузки, частоты сердечных сокращений и состояния клапанов и не должна рассматриваться как синоним индекса сократимости, поскольку нормальный ударный объем может сохраняться даже при уменьшении фракции выброса при увеличении объема левого желудочка [4].

С целью демонстрации целесообразности применения ультразвуковой диагностики для выявления систолической дисфункции при проведении цель-ориентированной интенсивной терапии шока у детей с нейроинфекциями приводим случай из клинической практики.

Мальчик, 9 лет, доставлен в одну из межрайонных больниц Ленинградской области с диагнозом «генерализованная вирусно-бактериальная инфекция». Из анамнеза известно, что ребенок заболел остро, отмечались повышение температуры тела до 39 °С, двукратная рвота, однократно жидкий стул, затем стал жаловаться на боли в нижних конечностях, через некоторое время появилась сыпь на теле, в связи с чем ребенок был госпитализирован.

При поступлении в стационар сознание угнетено до сопора. Дыхание спонтанное, адекватное. Отмечается относительная тахикардия

(120–135 в минуту). Показатели артериального давления в пределах возрастных референтных значений, в медикаментозной поддержке не нуждается. На коже шеи, груди, спины элементы геморрагической сыпи, нарастающей в динамике, распространяющейся на нижние конечности, с тенденцией к слиянию. Ребенок осмотрен инфекционистом, состояние расценено как тяжелое, переведен в ОРИТ. Учитывая наличие признаков септического шока (нарушения микроциркуляции, прогрессирующая геморрагическая сыпь, артериальная гипотензия в динамике) и церебральной недостаточности, принято решение об интубации трахеи и проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в условиях медикаментозной седации. С целью коррекции артериальной гипотензии внутривенно болюсно введен 0,9 % раствор натрия хлорида в объеме 20 мл/кг, начата антибактериальная терапия. После первичной стабилизации состояния бригадой реанимационно-консультативного центра пациент переведен в ОРИТ ФГБУ «Детский научный клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России.

При поступлении в ОРИТ состояние ребенка крайне тяжелое, относительно стабильное, витальные функции компенсированы на фоне проводимой терапии: ИВЛ, инфузионная терапия [96 мл/(кг·сут)], постоянная инфузия 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,25 мкг/(кг·мин). По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния крови компенсирован. В клиническом анализе крови отмечаются анемия средней степени тяжести, выраженные лейкоцитоз, нейтрофилез и тромбоцитопения (табл. 1).

В биохимическом анализе крови отмечается увеличение концентрации аспартаминотрансфе-

Таблица 1 / Table 1

Клинический анализ крови  
Blood analysis

| Показатель / Indicator                                               | Значение / Value |
|----------------------------------------------------------------------|------------------|
| Гемоглобин, г/л / Haemoglobin, g/l                                   | 87               |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ / Red blood cells, $\times 10^{12}/л$ | 3,04             |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$ / White blood cells, $\times 10^9/л$      | 32,8             |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ / Platelets, $\times 10^9/л$             | 33               |
| Палочкоядерные нейтрофилы, % / Banded neutrophil, %                  | 55               |
| Сегментоядерные нейтрофилы, % / Segmented neutrophil, %              | 37               |
| Лимфоциты, % / Lymphocytes, %                                        | 3,7              |
| Моноциты, % / Monocytes, %                                           | 4                |
| Эозинофилы, % / Eosinophils, %                                       | 2                |
| СОЭ, мм/ч / Erythrocyte sedimentation rate, mm/h                     | 52               |



Таблица 2 / Table 2

Биохимический анализ крови  
Biochemical blood analysis

| Показатель / Indicator                                          | Значение / Value |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/l                                | 147              |
| Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/l                              | 3,1              |
| Кальций, ммоль/л / Calcium, mmol/l                              | 1,06             |
| Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l                              | 12,05            |
| Мочевина, ммоль/л / Bloodureanitrogen, mmol/l                   | 6,22             |
| Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l                        | 47               |
| Общий белок, г/л / Total Protein, g/l                           | 54               |
| Альбумин, г/л / Albumine, g/l                                   | 30,60            |
| Лактатдегидрогеназа (Taurus), МЕ/л / Lactatedehydrogenase, IU/l | 690              |
| Аланинаминотрансфераза, МЕ/л / Alanineaminotransferase, IU/l    | 30               |
| Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л / Aspartateaminotransferase, IU/l | 103              |
| Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/l             | 6,8              |
| Щелочная фосфатаза, МЕ/л / Alkalinephosphatase, IU/l            | 489              |
| С-реактивный белок, мг/л / C-reactiveprotein, mg/l              | 219              |
| Креатинфосфокиназа, МЕ/л / Creatinephosphokinase, IU/l          | 2213             |

Таблица 3 / Table 3

Коагулограмма  
Coagulation analysis

| Показатель / Indicator                                                                       | 1-е сутки / Day 1 | 3-е сутки / Day 3 | 5-е сутки / Day 5 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Протромбиновый индекс, % / Prothrombin index, %                                              | 42,2              | 74,8              | 67,0              |
| Активированное парциальное тромбиновое время, с / Activated partial thromboplastin time, sec | 22,0              | 14,7              | 15,9              |
| Тромбиновое время, с / Thrombinetime, sec                                                    | 15,7              | 15,3              | 16,2              |
| Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l                                                            | 3,8               | 5,0               | 3,5               |
| Международное нормализованное отношение / International normalized ratio                     | 1,75              | 1,19              | 1,30              |

разы, креатинина, С-реактивного белка, гипоальбуминемия, гипергликемия, гипокалиемия (табл. 2).

По данным коагулограммы отмечалась выраженная гипокоагуляция (табл. 3).

На основании клинико-anamnestических и лабораторных данных заподозрено течение менингококковой инфекции в генерализованной форме, осложненной септическим шоком и синдромом полиорганной дисфункции.

Продолжены респираторная и гемодинамическая поддержка, седация и аналгезия, антибактериальная, гормональная, гемостатическая и симпто-

матическая терапия. В связи с прогрессированием явлений септического шока и полиорганной дисфункции спустя четыре часа после поступления принято решение о проведении экстракорпоральной гемокоррекции (продленная вено-венозная гемофильтрация).

В последующие трое суток лечения отмечена стойкая положительная динамика — регрессирование явлений недостаточности кровообращения и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, нормализация функции почек, в связи с чем принято решение о прекращении сеанса экстракорпоральной

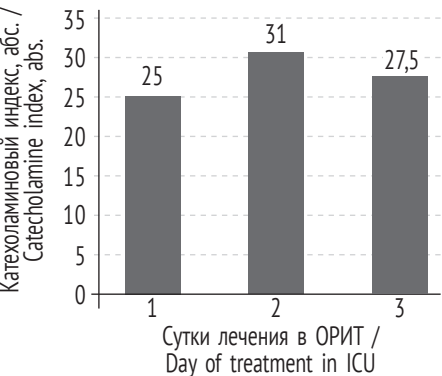


Рис. 1. Динамика катехоламинового индекса на фоне экстракорпоральной гемокоррекции  
Fig. 1. Dynamics of catecholamine index against the background of extracorporeal hemocorrection

гемокоррекции. Динамика катехоламинового индекса на фоне экстракорпоральной гемокоррекции представлена на рис. 1.

Положительная динамика подтверждается и оценками по шкале рSOFA: если при поступлении она составила 12 баллов (преобладали острая церебральная и кардиоваскулярная недостаточности), то в дальнейшем она снизилась до 3 баллов.

Спустя 8 ч после прекращения продленной вено-венозной гемофильтрации появилась стойкая синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений 145–150 в минуту), снижение темпа диуреза до 1,2 мл/(кг·ч), что составило 30 % введенной жидкости (рис. 2).

В динамике появились влажные хрипы по всей поверхности легких, отмечено прогрессирование респираторного ацидоза на фоне физиологических параметров ИВЛ (табл. 4).

С целью уточнения причины ухудшения состояния проведена эхокардиография, которая позволила выявить систолическую дисфункцию тяжелой сте-

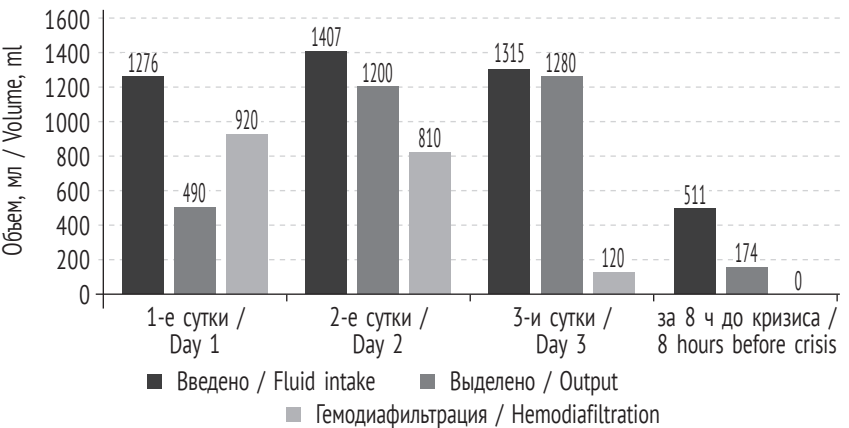


Рис. 2. Водный баланс в первые трое суток лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии  
Fig. 2. Water balance in the first three days of treatment in ICU

пени — фракция выброса по Тейхольцу составляла 38 %.

На основании данных клинико-лабораторного и инструментального исследования состояние ребенка расценено как прогрессирующая систолическая дисфункция в структуре септического процесса.

Оценка по шкале рSOFA также отразила ухудшение состояния (увеличение оценки с 11 до 14 баллов), при этом основной вклад в синдром полиорганной недостаточности вносили кардиоваскулярная и респираторная дисфункции.

Проведена коррекция мероприятий интенсивной терапии: ограничение суточного объема вводимой жидкости до 50 % расчетной возрастной потребности [60 мл/(кг·сут)], подбор параметров ИВЛ с целью поддержания нормокапнии и нормоксемии, применение петлевых диуретиков и кардиотонических препаратов (Неотон, 2 г/сут).

На фоне проводимой терапии удалось достичь стабилизации состояния и полного регрессирова-

Таблица 4 / Table 4  
Газовый состав и кислотно-основное состояние капиллярной крови на момент ухудшения  
Gas composition and acid-base state of capillary blood at the time of deterioration

| Показатель / Indicator                           | Значение / Value |
|--------------------------------------------------|------------------|
| pH                                               | 7,31             |
| pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст. / mmHg             | 56               |
| pO <sub>2</sub> , мм рт. ст. / mmHg              | 31               |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л / mmol/l | 27,2             |
| BE, ммоль/л / mmol/l                             | 1                |

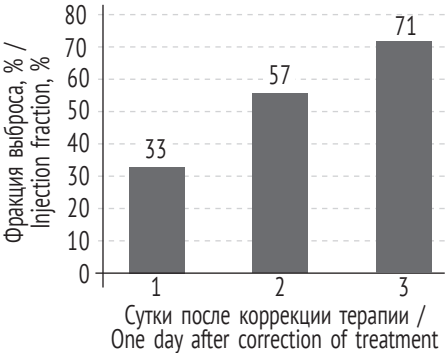


Рис. 3. Динамика фракции выброса после коррекции терапии  
Fig. 3. Change injection fraction after correction of treatment

ния систолической дисфункции (рис. 3) к шестым суткам лечения в ОРИТ. Ребенок был экстубирован на десятые сутки после поступления без каких-либо осложнений.

Представленный клинический случай демонстрирует, что клиническая картина далеко не всегда отражает наличие систолической дисфункции и только лишь использование методов ультразвуковой диагностики позволило адекватно оценить функциональное состояние левого желудочка сердца.

Ультразвуковое исследование в рассматриваемом случае в более ранние сроки позволило бы изменить тактику и проведение цель-ориентированной инфузионной терапии и гемодинамической поддержки, предотвратить прогрессирование систолической дисфункции и принять более обоснованное решение о длительности экстракорпоральной гемокоррекции с целью снижения нагрузки на левый желудочек в остром периоде заболевания.

Отличительная особенность данного случая состоит в относительно поздней диагностике и нерациональной интенсивной терапии после прекращения экстракорпоральной гемокоррекции. Это еще раз свидетельствует об актуальности данной проблемы для анестезиологов-реаниматологов, которым необходимо принимать решения в условиях ограниченного времени и отсутствия информации о систолической функции сердца на фоне течения септического процесса.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несомненно, что на момент поступления пациента в ОРИТ, на основании лишь клинических признаков невозможно адекватно оценить тяжесть его состояния и выявить кардиоваскулярную дисфункцию с оценкой систолической функции сердца. Оценка по шкале pSOFA — один из надежных инструментов для оценки тяжести и прогнозирования исхода септического шока у детей, но она также не позволяет выявить ключевое звено патогенеза шока, на которое должно быть направлено лечение [10]. В то же время применение методик ультразвуковой диагностики непосредственно у постели больного, как с целью первичной диагностики, так и оценки эффективности проводимых терапевтических мероприятий, позволяет получить эту информацию.

При отсутствии врожденных пороков сердца, нарушений локальной сократимости и правильной геометрии левого желудочка скрининговую оценку фракции выброса у детей в критическом состоянии можно проводить по методу Тейхольца,

хотя большинство авторов полагают, что метод Симпсона является более информативным, как при измерении объемных показателей, так и фракции выброса [26, 27].

Однако следует отметить, что методика Тейхольца отличается хорошей воспроизводимостью и не требует значительного времени для проведения исследования, что можно рассматривать как веское основание для ее применения в рутинной практике [4].

Она особенно удобна с практической точки зрения, поскольку сократимость левого желудочка оценивается на уровне одного циркулярного ультразвукового среза, при этом необходимо использовать лишь два размера: конечный диастолический и конечный систолический. После измерений ультразвуковой сканер сам рассчитает фракцию выброса.

Выполненная клиницистом эхокардиография у пациента в критическом состоянии позволяет провести скрининговую оценку фракции выброса и выявить систолическую дисфункцию левого желудочка для проведения обоснованного лечения, направленного на выявленный патофизиологический механизм прогрессирования шока и/или недостаточности кровообращения.

Все вышеизложенное полностью подтверждается Европейскими рекомендациям по мониторингу гемодинамики у детей в критическом состоянии. В частности, в них указано, что проведение ультразвукового исследования рекомендуется с целью получения дополнительной информации и принятия более точного клинического решения, что особенно справедливо при выборе тактики инфузионной терапии.

Эксперты отмечают, что измерение интеграла времени скорости потока ( $VTI$ ) на аортальном клапане является наиболее чувствительным исследованием для оценки ответа пациента на волемическую нагрузку, в то время как колабирование нижней полой вены не столь надежный критерий у детей, нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке. Они также призывают проводить исследования в динамике с целью оценки эффективности лечения [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковая диагностика у детей в критическом состоянии, как при поступлении в ОРИТ, так и в динамике, позволяет выявить имеющуюся систолическую дисфункцию левого желудочка и проводить целенаправленную гемодинамическую поддержку.



## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**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).

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александрович Ю.С., Пшенисн К.В. Сердечно-легочная реанимация в педиатрической практике: основы и изменения 2015 года // Педиатр. 2016. Т. 7, № 1. С. 5–15. DOI: 10.17816/PED715-15
- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшенисн К.В. Сепсис новорожденных. Пособие для врачей. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГПМУ, 2019. 176 с.
- Антонов А.А. Гемодинамика для клинициста: учебное пособие. Москва: ЛитРес, 2018. 100 с.
- Бабуков Р.М., Бартош Ф.Л. Сравнение эхокардиографических методик Тейхольца и Симпсона в оценке систолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // Лучевая диагностика и терапия. 2015. № 1. С. 76–81. DOI: 10.22328/2079-5343-2015-1-76-81
- Бокерия Л.А., Голухова Е.З. Основы семиотики и функциональной диагностики в кардиологии. Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2015.
- Боронина И.В., Александрович Ю.С., Попова И.Н., Ошанова Л.С. Гемодинамический мониторинг при проведении интенсивной терапии у новорожденных // Педиатр. 2017. Т. 8, № 5. С. 74–82. DOI: 10.17816/PED8574-82
- Булач Т.П., Абусуев А.А., Асельдерова А.Ш., Лукьянова И.Ю. Ультразвуковые технологии для анестезиологов-реаниматологов: настоящее и будущее // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2021. № 2. С. 67–73.
- Быков М.В., Лазарев В.В., Быкова Л.В., и др. Новые возможности диагностики нарушений волеического статуса у детей при острых инфекционных заболеваниях // Инфекционные болезни. 2017. Т. 15, № 2. С. 64–69. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-2-64-69
- Громов В.С., Агеев А.Н., Алашеев А.М., и др. Перфузионно-метаболическое сопряжение при острой церебральной недостаточности. Исследование ACIPS. Часть 1. Оценка объемного мозгового кровотока // Анестезиология и реаниматология. 2013. № 4. С. 37–41.
- Ермоленко К.Ю., Александрович Ю.С., Пшенисн К.В., и др. Оценка эффективности использования прогностических шкал у детей с нейроинфекциями // Инфекционные болезни. 2021. Т. 19, № 2. С. 76–82. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-76-82
- Йовенко И.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Царев А.В., и др. Гемодинамический мониторинг в практике интенсивной терапии критических состояний // Медицина неотложных состояний. 2016. № 5. С. 42–46.
- Константинов Б.А. Физиологические и клинические основы хирургической кардиологии. Ленинград: Наука, 1981. 262 с.
- Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 2. С. 241–292. DOI: 10.17816/psaic969
- Макаров Л.М., Иванов Д.О., Поздняков А.В., и др. Компьютерная визуализация результатов биомедицинских исследований // Визуализация в медицине. 2020. Т. 2, № 3. С. 3–7.
- Марченко С.П., Хубулава Г.Г., Наумов А.Б., и др. Патофизиологические принципы и подходы к оценке гемодинамики // Педиатр. 2014. Т. 5, № 4. С. 110–117. DOI: 10.17816/PED54110-117
- Митьков В.В., Сандриков В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Москва: Видар, 1998.
- Мухин Н.А. Пропедевтика внутренних болезней: учебник для медицинских вузов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 848 с.
- Перрино А.С., Скотт Т.Р. Транспищеводная эхокардиография: практическое руководство. Москва: МИА, 2013. 516 с.
- Рыбакова М.К., Митьков В.В. Эхокардиография в таблицах и схемах: практическое руководство. Москва: Видар, 2011. 288 с.
- Сокольская Н.О., Копылова Н.С. Эхокардиография у постели больного в отделении реанимации и интенсивной терапии кардиохирургической клиники // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2017. Т. 18, № 4. С. 353–367. DOI: 10.24022/1810-0694-2017-18-4-353-367

21. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока // Педиатр. 2014. Т. 5, № 2. С. 81–87. DOI: 10.17816/PED5281-87
22. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. 5-е изд. Москва: Видар, 1999. 512 с.
23. Финогеев Ю.П. Инфекционные миокардиты (клиника, диагностика, принципы терапии) // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 3. С. 28–39.
24. Флаксампф Ф.А. Практическая эхокардиография. Руководство по эхокардиографической диагностике: учебное пособие. Москва: МЕДпресс-информ, 2013. 872 с.
25. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2018.
26. Ilercil A., O'Grady M.J., Roman M.J., et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study // J Am Soc Echocardiogr. 2001. Vol. 14, No. 6. P. 601–611. DOI: 10.1067/mje.2001.113258
27. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J Amer Society of Echocardiography. 2005. Vol. 18, No. 12. P. 1440–1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
28. Singh Y., Villaescusa J.U., da Cruz E.M., et al. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children-expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) // Crit Care. 2020. Vol. 24. ID 620. DOI: 10.1186/s13054-020-03326-2
5. Bokeriya LA, Golukhova EZ. *Osnovy semiotiki i funktsional'noi diagnostiki v kardiologii*. Moscow: NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2015. (In Russ.)
6. Boronina IV, Aleksandrovich YuS, Popova IN, Oshanova LS. Hemodynamic monitoring on the background of intensive therapy in newborns. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(5):74–82. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8574-82
7. Bulach TP, Abusuev AA, Aselderova AS, Lukyanova IYu. Ultrasound technologies for anesthesiologists-resuscitators: present and future. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2021;(2):67–73. (In Russ.)
8. Bykov MV, Lazarev VV, Bykova LV, et al. New possibilities of diagnosing volume status disorders in children in acute infectious diseases. *Infectious diseases*. 2017;15(2):4–69. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2017-2-64-69
9. Gromov VS, Ageev AN, Alashev AM, et al. Perfusion-metabolic interaction in acute cerebral insufficiency. Acips study part I. Cerebral blood flow evaluation. *Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2013;(4):37–41. (In Russ.)
10. Ermolenko KYu, Aleksandrovich YuS, Pshenishnov KV, et al. Assessing the accuracy of prognostic scales in children with neuroinfections. *Infectious diseases*. 2021;19(2):76–82. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-76-82
11. Iovenko IA, Kobelyatsky YuYu, Tsarev AV, et al. Hemodynamic monitoring in practice of intensive care unit. *Emergency medicine*. 2016;(5):42–46. (In Russ.)
12. Konstantinov BA. *Fiziologicheskie i klinicheskie osnovy khirurgicheskoi kardiologii*. Leningrad: Nauka, 1981. 262 p. (In Russ.)
13. Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive*. 2021;11(2):241–292. (In Russ.) DOI: 10.17816/psaic969
14. Makarov LM, Ivanov DO, Pozdnyakov AV, et al. Computer visualization of results biomedical research article title. *Visualization in medicine*. 2020;2(3):3–7. (In Russ.)
15. Marchenko SP, Khubulava GG, Naumov AB, et al. Pathophysiological principles for evaluating hemodynamic. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(4):110–117. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED54110-117
16. Mit'kov VV, Sandrikov VA. *Klinicheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike*. Moscow: Vidar, 1998. (In Russ.)
17. Mukhin NA. *Propedevtika vnutrennikh boleznei: uchebnyk dlya meditsinskikh vuzov*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2012. 848 p. (In Russ.)
18. Perrino AS, Skott TR. *Transpishchevodnaya ehkhokardiografiya: prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow: MIA, 2013. 516 p. (In Russ.)
19. Rybakova MK, Mit'kov VV. *Ehkhokardiografiya v tablitsakh i skhemakh: prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow: Vidar, 2011. 288 p. (In Russ.)

## REFERENCES

1. Alexandrovich YuS, Pshenishnov KV. Modern principles of cardiopulmonary resuscitation in pediatric practice. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):5–15. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED715-15
2. Alexandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenishnov KV. *Sepsis novorozhdennykh. Posobie dlya vrachei*. Saint Petersburg: SPBGPMU Publ., 2019. 176 p. (In Russ.)
3. Antonov AA. *Gemodinamika dlya klinitsista: uchebnoe posobie*. Moscow: LitRes, 2018. 100 p. (In Russ.)
4. Babukov RM, Bartosh FL. Comparison of echocardiographic techniques Teichholz and Simpson in assessing left ventricular systolic function in patients with coronary heart disease. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2015;(1):76–81. (In Russ.) DOI: 10.22328/2079-5343-2015-1-76-81

20. Sokol'skaya NO, Kopylova NS. The evolution of methods of ultrasonic diagnostics in intensive practice. *Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS, Russian journal*. 2017;18(4):353–367. (In Russ.) DOI: 10.24022/1810-0694-2017-18-4-353-367
21. Strukov DV, Alexandrovich YuS, Vasiliev AG. Actual aspects of sepsis and septic shock. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(2):81–87. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED5281-87
22. Feigenbaum KH. *Ekhokardiografiya. 5-e izd.* Moscow: Vidar, 1999. 512 p. (In Russ.)
23. Finogeev YuP. Infectious myocarditis (clinic, diagnostics, principles of treatment). *Jurnal infektologii*. 2016;8(3):28–39. (In Russ.)
24. Flaskampf FA. *Prakticheskaya ehkhokardiografiya. Rukovodstvo po ehkhokardiograficheskoi diagnostike: uchebnoe posobie.* Moscow: MEDpress-inform, 2013. 872 p. (In Russ.)
25. Shiller N, Osipov MA. *Klinicheskaya ehkhokardiografiya. 2-e izd.* Moscow: MEDpress-inform, 2018. (In Russ.)
26. Ilcercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14(6):601–611. DOI: 10.1067/mje.2001.113258
27. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Amer Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440–1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
28. Singh Y, Villaescusa JU, da Cruz EM, et al. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children-expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care*. 2020;24:620. DOI: 10.1186/s13054-020-03326-2

#### ◆ Информация об авторах

\**Ксения Юрьевна Ермоленко* — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-клинического агентства Российской Федерации», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ksyu\_astashenok@mail.ru

*Константин Викторович Пшениснов* — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Psh\_k@mail.ru

*Юрий Станиславович Александрович* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: jalex1963@mail.ru

*Александр Иванович Конев* — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-клинического агентства Российской Федерации», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: icdrkonev@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

#### ◆ Information about the authors

\**Kseniya Yu. Ermolenko* — anesthesiologist and intensive care physician of the Intensive Care Unit. Federal State Budgetary Institution "Children's Clinical Research Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency", Saint Petersburg, Russia. E-mail: ksyu\_astashenok@mail.ru

*Konstantin V. Pshenishnov* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Associate Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Psh\_K@mail.ru

*Yuriy S. Alexandrovich* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Jalex1963@mail.ru

*Aleksandr I. Konev* — Chief of the Intensive Care Unit Federal. State Budgetary Institution "Children's Clinical Research Center for Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency", Saint Petersburg, Russia. E-mail: icdrkonev@yandex.ru

## ◆ Информация об авторах

*Вячеслав Евгеньевич Иронов* — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ironosov@mail.ru

*Сефир Николаевич Незабудкин* — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В.И. Гордеева. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Sevir18@mail.ru

*Виктор Викторович Погорельчук* — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В.И. Гордеева. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru

*Владимир Аркадьевич Евграфов* — канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. проф. В.И. Гордеева. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Psh\_K@mail.ru

## ◆ Information about the authors

*Vyacheslav E. Ironosov* — MD, PhD, Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ironosov@mail.ru

*Sevir N. Nezabudkin* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics named prof. V.I. Gordeev. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Sevir18@mail.ru

*Victor V. Pogorelchuk* — PhD, MD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics named prof. V.I. Gordeev. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viktor-pogorelchuk@yandex.ru

*Vladimir A. Evgrafov* — PhD, MD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics named prof. V.I. Gordeev. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Psh\_K@mail.ru





DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13217-24>

Научная статья

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ЭПИГЛОТТИТА, ВЫЗВАННОГО ГЕМОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКОЙ ТИПА b, У ДЕТЕЙ

© Е.Л. Ситкина<sup>1</sup>, Д.А. Лиознов<sup>1,2</sup>, Р.А. Иванова<sup>1</sup>, Н.В. Сабадаш<sup>1</sup>, Р.Э. Мейриева<sup>3</sup>,  
О.В. Горчакова<sup>1</sup>, Т.В. Антонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Для цитирования: Ситкина Е.Л., Лиознов Д.А., Иванова Р.А., Сабадаш Н.В., Мейриева Р.Э., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Клинико-лабораторная характеристика течения эпиглоттита, вызванного гемофильной палочкой типа b, у детей // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13217-24>

**Актуальность.** Эпиглоттит — острое инфекционное заболевание, с отеком надгортанника, слюноотделением, болью в горле, интоксикацией. В 95 % случаев возбудителем эпиглоттита становится гемофильная палочка типа b — *Haemophilus influenzae* тип b (Hib). Острый эпиглоттит гемофильной этиологии не является локализованной патологией ЛОР-органов, а рассматривается как инвазивная форма заболевания, которая может привести к формированию абсцесса надгортанника или флегмоны, развитию других генерализованных форм Hib, в том числе сепсиса.

**Цель** — оценить частоту развития, дать клинико-лабораторную характеристику эпиглоттита гемофильной этиологии у детей.

**Материалы и методы.** Проанализированы 23 случая эпиглоттита гемофильной этиологии у детей. Диагноз установлен на основании клиники, подтвержден бактериологическим, серологическим и/или молекулярно-биологическим методами.

**Результаты.** Эпиглоттит выявлен у 23 из 93 детей с Hib-инфекцией, госпитализированных в период с 2002 по 2016 г. в СПбГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова». Гемофильная этиология эпиглоттита подтверждена в основном бактериологическим методом. Всем больным была назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном — препаратом выбора при подозрении на гемофильную инфекцию. В 57 % случаев была проведена монотерапия, у остальных детей использовали комбинацию двух и более антибиотиков (курс — 7–14 дней).

**Заключение.** Эпиглоттит как жизнеугрожающее состояние относится к генерализованным формам гемофильной инфекции. Пациентам с эпиглоттитом следует назначать антибактериальную терапию, не дожидаясь подтверждения этиологии, поскольку в абсолютном большинстве случаев возбудителем эпиглоттита у детей является Hib. Для подтверждения диагноза следует использовать несколько методов. Бактериологическое исследование крови позволяет выявить возбудитель у подавляющего числа больных. Факторов риска развития Hib-инфекции и значимой сопутствующей патологии выявлено не было.

**Ключевые слова:** дети; гемофильная инфекция типа b; *Haemophilus influenzae* тип b; Hib; эпиглоттит; вакцинация.

Поступила: 25.02.2022

Одобрена: 15.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13217-24>  
Research Article

## CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF EPIGLOTTITIS CAUSED BY *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYPE B IN CHILDREN

© Ekaterina L. Sitkina<sup>1</sup>, Dmitry A. Lioznov<sup>1,2</sup>, Regina A. Ivanova<sup>1</sup>, Nadezda V. Sabadash<sup>1</sup>, Ruket E. Meyrieva<sup>3</sup>, Olga V. Gorchakova<sup>1</sup>, Tamara V. Antonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Sitkina EL, Lioznov DA, Ivanova RA, Sabadash NV, Meyrieva RE, Gorchakova OV, Antonova TV. Clinical and laboratory characteristics of epiglottitis caused by *Haemophilus influenzae* type b in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):17-24. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13217-24>

**BACKGROUND:** Epiglottitis is an acute infectious disease accompanied by edema of the epiglottis, salivation, sore throat, and intoxication. In 95% of cases, the causative agent of epiglottitis in children is *Haemophilus nfluenza* type b (Hib). The relevance of the problem is that acute epiglottitis of *Haemophilus* etiology is not a localized, isolated disease of the ENT organs, but can result in development of an epiglottic abscess or phlegmon, as well as of other generalized forms of Hib infection, including sepsis.

**AIM:** The aim of the study was to assess the incidence of epiglottitis caused by Hib in children and provide its clinical and laboratory characteristics.

**MATERIALS AND METHODS:** We analyzed 23 cases of epiglottitis caused by Hib in children. The diagnosis was based on clinical and epidemiological data with mandatory verification by bacteriological, serological, and/or molecular biological methods.

**RESULTS:** Epiglottitis was detected in 23 of 93 children with Hib infection who were treated at the Children's Municipal Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov over the period from 2002 to 2016. Hib etiology of epiglottitis was confirmed mainly by the bacteriological method. All patients were prescribed ceftriaxone, which is the drug of choice for suspected Hib infection. Monotherapy was prescribed in 57% cases; two or more antibiotics were used in other cases (a course of 7–14 days).

**CONCLUSIONS:** Epiglottitis is a severe, life-threatening disorder being a generalized Hib infection. Patients with epiglottitis should be prescribed antibiotics prior to confirmation of Hib etiology since Hib is the causative agent of epiglottitis in the vast majority of pediatric cases. Multiple methods should be used simultaneously to confirm the diagnosis. Bacteriological blood test made it possible to identify the pathogen in the overwhelming majority of patients. There were no risk factors for Hib infection and no important comorbidity.

**Keywords:** children; *Haemophilus nfluenza* type b infection; Hib; epiglottitis; vaccination.

Received: 25.02.2022

Revised: 15.03.2022

Accepted: 29.04.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Эпиглоттит — острое инфекционное заболевание, сопровождающееся отеком надгортанника, обильным слюноотделением, болью в горле при глотании, синдромом интоксикации. При эпиглоттите кроме надгортанника в воспалительный процесс вовлекаются также окружающие мягкие ткани, черпало-надгортанные складки, язычок мягкого неба. Наибольшие проявления локализуются в области язычной поверхности надгортанника и черпало-надгортанных складок. Воспаление и отек способны привести к тяжелой дыхательной недостаточности вследствие обструкции верхних дыхательных путей. При подозрении на эпиглоттит необходима экстренная госпитализация по жизненным показаниям [3, 10].

По данным литературы возбудителем эпиглоттита у детей в 95 % случаев является гемофильная палочка типа b — *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) [4, 7]. Намного реже эпиглоттит вызывают бета-гемолитические стрептококки, пневмококки, клебсиеллы, золотистый стафилококк, менингококки, микобактерии, вирусы простого герпеса и парагриппа [2, 8]. Крайне редко и только у лиц с тяжелыми сопутствующими иммуносупрессивными заболеваниями эпиглоттит может быть вызван грибами рода *Candida* [2, 12].

*Haemophilus influenzae* тип b вызывает различные формы гемофильной инфекции, как генерализованные, так и локализованные. После введения в национальные календари ряда стран специфической профилактики гемофильная палочка перестала быть частой причиной заболевания у привитых детей. В тех случаях, когда вакцинация не проводится или проводится не полностью, Hib остается традиционным этиологическим фактором различных форм гемофильной инфекции [15]. В ряде исследований показана возрастающая актуальность этого возбудителя для взрослых пациентов, ослабленных сопутствующей патологией [13, 14, 16].

С точки зрения эпидемиологии наибольшую опасность представляют бессимптомные носители возбудителя. Для заражения требуется тесный длительный контакт, так как гемофильная палочка имеет низкую контагиозность.

Острый эпиглоттит гемофильной этиологии не является локализованной, изолированной патологией ЛОР-органов, его рассматривают как инвазивную (генерализованную) форму заболевания, требующую наблюдения специалистами разного профиля — отоларингологами, инфекционистами, реаниматологами, при которой возможно развитие и других генерализованных форм Hib, в том числе сепсиса [9, 11]. Кроме того, прогресси-

рование патологического процесса может привести к формированию абсцесса надгортанника или флегмоны.

Традиционно считается, что генерализованные формы Hib развиваются у пациентов с отягощенным преморбидным фоном. В Национальном календаре прививок Российской Федерации указано, что вакцинация проводится детям, относящимся к группам риска: имеющим болезни дыхательной и нервной систем, иммунодефицитные и другие состояния, которые способствуют инфицированию, что описано в некоторых исследованиях \* [5].

Несмотря на типичную клинику поражения надгортанника, в большинстве случаев есть определенные трудности в постановке диагноза на догоспитальном этапе [6].

*Цель нашей работы* — оценить частоту развития и дать клинико-лабораторную характеристику эпиглоттита гемофильной этиологии у детей, госпитализированных в инфекционное отделение детского многопрофильного стационара.

В ходе исследования дана описательная клиническая характеристика эпиглоттита у детей. Выделен ряд критериев, влияющих на течение и исход заболевания, которые также могут помочь с постановкой диагноза. Рассмотрены общие характеристики: пол, возраст, месяц госпитализации, преморбидный фон, начало заболевания, его развитие и исход.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы 23 случая эпиглоттита гемофильной этиологии у детей, госпитализированных с 2002 по 2016 г. в Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова» (ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова). Клинико-лабораторное наблюдение за пациентами проводили с момента поступления в стационар и до выписки в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи в детском многопрофильном стационаре в рамках ОМС. Диагноз заболевания устанавливали на основании клинико-эпидемиологических данных с обязательной верификацией бактериологическим, серологическим и/или молекулярно-биологическим методами. Для выделения возбудителя, учитывая очаг поражения, использовали мазок из носоглотки, мокроту, кровь, собранные при поступлении в стационар. Посев материала проводили на шоколадный агар с добавлением факторов роста. Чувствительность

\* Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями на 3 февраля 2021 г.).

выделенных микроорганизмов к антибиотикам определяли методом диффузных дисков. Для идентификации возбудителя также использовали другие методы диагностики — реакцию латекс-агглютинации для обнаружения антигенов, полимеразную цепную реакцию (ПЦР).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2002 по 2016 г. в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова наблюдались 93 ребенка с *Hib*-инфекцией. Из них эпиглоттит был выявлен у 23 человек, что составило 25 %.

Среди обследованных детей преобладали мальчики — 17 человек (74 %). Средний возраст детей составил 3 [3; 5] года (от 2 до 9 лет) (см. рисунок).

Закономерности распределения госпитализации пациентов по месяцу / времени года не установлено. Вакцинированных от гемофильной инфекции среди наблюдаемых детей не было. Ни у одного ребенка не выявлены отягощенный преморбидный фон или анамнестические данные о возможной травматизации надгортанника (ожог горячей пищей, повреждение твердым предметом и т. п.).

У всех пациентов было острое начало заболевания, без продромального периода. Учитывая типичные клинические проявления, диагноз во всех случаях был установлен в момент обращения за медицинской помощью, на догоспитальном этапе. Преимущественно дети были госпитализированы на 1–2-й день болезни (20 пациентов), один ребенок на третий и двое на четвертый день болезни.

Клинические проявления инфекции сопровождались, как правило, типичными для эпиглоттита

та симптомами и жалобами (табл. 1) [2, 5, 11]. У всех детей отмечались одышка, гиперсаливация, боль в горле, осиплость голоса и беспокойство. Более чем у половины заболевших развились кашель и рвота. Среднее значение температуры тела при поступлении детей в стационар  $38,7 \pm 0,7$  °С. При осмотре ротоглотки у пациентов выявляли резкую отечность и гиперемию с цианотичным оттенком надгортанника.

Учитывая тяжесть состояния, все пациенты были госпитализированы в отделение реанимации, у 7 детей вследствие развития острой дыхательной недостаточности II–III степени была проведена интубация, продолжительность которой составила от суток до 4 дней.

Гемофильная этиология эпиглоттита была подтверждена во всех случаях, в основном бактериологическим методом (у 21 ребенка, 91,3 %). При этом у 18 детей возбудитель был обнаружен только при посеве крови, у одного в посеве крови и мазка из носоглотки, у одного пациента *Hib* была выделена одновременно в посеве крови, слизи из носоглотки и гноя, полученного при вскрытии гнойного очага (абсцесса надгортанника) и в одном случае *Hib* выявлена при посеве мокроты. Существенно реже этиология заболевания была установлена с помощью реакции латекс-агглютинации и методом ПЦР в крови, по одному случаю соответственно. Важно, что у этих пациентов посев крови дал отрицательный результат.

В общем анализе крови преобладали выраженные воспалительные изменения в виде лейкоцитоза, нейтрофиллеза и повышенной СОЭ (табл. 2). Перед выпиской из стационара сохранялось среднее увеличение доли сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ. Изменений свертывающей системы крови не было зафиксировано.

Для лечения всем пациентам при поступлении был назначен цефтриаксон, антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения, являющийся препаратом выбора при подозрении на гемофильную инфекцию. В 13 случаях (57 %) был использован только цефтриаксон, у остальных применены схемы лечения, содержащие два и более антибиотика курсом 7–14 дней. Пациенты получали дезинтоксикационную и противовоспалительную терапию (глюкокортикостероиды), одному пациенту потребовалось вскрытие гнойного очага. Ни одному ребенку не потребовался повторный курс антибактериальной терапии. После начала лечения состояние пациентов улучшалось на 3–5-й день, одышка купировалась на 2–3-й день, снижалась температура тела, уменьшались симптомы интоксикации.

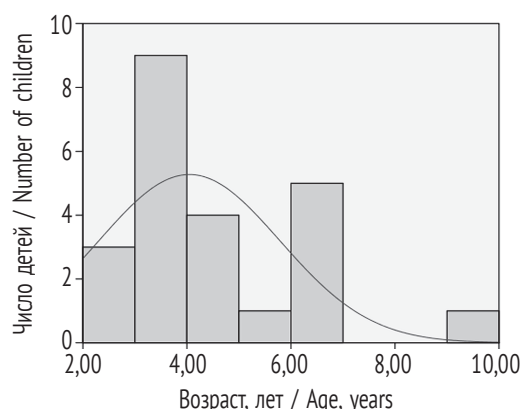


Рисунок. Распределение детей, больных гемофильной инфекцией типа b

Figure. Age distribution of children with *Haemophilus influenzae* type b



Таблица 1 / Table 1

Клинические проявления эпиглоттита гемофильной этиологии у детей  
Clinical manifestations of epiglottitis with *Haemophilus* etiology in children

| Жалобы и симптомы /<br>Complaints and symptoms | Число пациентов / Number of patients |      |
|------------------------------------------------|--------------------------------------|------|
|                                                | абс. (n)                             | %    |
| Одышка / Dyspnea                               | 23                                   | 100  |
| Боль в горле / Sore throat                     | 23                                   | 100  |
| Гиперсаливация / Hypersalivation               | 23                                   | 100  |
| Беспокойство / Anxiety                         | 23                                   | 100  |
| Лихорадка / Fever                              | 23                                   | 100  |
| Осиплость голоса / Hoarseness of voice         | 23                                   | 100  |
| Кашель / Cough                                 | 13                                   | 56,5 |
| Рвота / Vomiting                               | 13                                   | 56,5 |
| Головная боль / Headache                       | 6                                    | 26   |
| Ринит / Rhinitis                               | 4                                    | 17   |

Таблица 2 / Table 2

Показатели клинического анализа крови у детей больных гемофильной инфекцией  
Complete blood count parameters in children with haemophilus infection

| Показатель гемограммы /<br>Parameter                                                        | Показатель / Indicator, Me [25; 75] |                                                                      | Норма /<br>Reference range |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                             | при поступлении /<br>on admission   | перед выпиской из стационара /<br>before discharge from the hospital |                            |
| Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l                                                           | 130 [117; 137]                      | 119 [114; 123]                                                       | 110–145                    |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л / WBC, $\times 10^9$ /l                                         | <b>20,3</b> [18,0; 28,0]            | 10,5 [7,6; 20,0]                                                     | 4,5–11,5                   |
| Палочкоядерные нейтрофилы, % /<br>Band neutrophils, %                                       | <b>12</b> [10; 17]                  | 4 [1; 7]                                                             | 0–5                        |
| Сегментоядерные нейтрофилы, % /<br>Segmented neutrophils, %                                 | <b>71</b> [60; 76]                  | <b>54</b> [37; 62]                                                   | 30–50                      |
| Скорость оседания эритроцитов<br>(СОЭ), мм/ч / Erythrocyte edimentation<br>rate (ESR), mm/h | <b>25,0</b> [17,5; 29,5]            | <b>18,0</b> [14,3; 24,7]                                             | 0–10                       |

Примечание. Полу жирным шрифтом отмечены средние показатели, отличающиеся от нормы.  
Note. Abnormal mean values are indicated in bold type.

Средняя продолжительность госпитализации составила 10 [6; 19] дней. Более длительное пребывание детей в стационаре было связано с госпитализацией на более поздних сроках (после второго дня).

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эпиглоттит — тяжелое, остро возникающее жизнеугрожающее состояние. Все пациенты с диагнозом «эпиглоттит» были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, причем семи из них потребовалась интубация. Таким образом, вне зависимости от возраста и пола детей, при отсутствии отягощенного преморбидного фона присутствует высокий риск стремительного ухудшения состояния с прогрессированием дыхательной недостаточности. Важно, что у всех пациентов эпиглоттит был диагностирован при обращении за медицинской помощью, что позволи-

ло госпитализировать большинство пациентов на 1–2-й день болезни. При этом в клинической практике на амбулаторном этапе встречаются некоторые трудности в дифференциальном диагнозе эпиглоттита гемофильной этиологии и стеноза гортани при острой респираторной вирусной инфекции. В обеих ситуациях отмечаются осиплость голоса и одышка, интоксикация, повышенная температура тела, оба состояния развиваются остро, иногда внезапно. Различия заключаются в том, что при эпиглоттите отсутствует предшествующий кашель (сухой, надсадный, лающий), отмечаются выраженная гиперсаливация, боль в горле, одышка усиливается в зависимости от положения ребенка в постели. Решение вопроса о предполагаемом диагнозе на догоспитальном этапе имеет принципиальное значение, которое ведет к различным подходам в лечении [1, 2].

При назначении адекватной антибактериальной терапии состояние пациентов быстро улучшается. Наше наблюдение подтверждает тот факт, что антибиотики следует назначать, не дожидаясь подтверждения гемофильной этиологии, ориентируясь на то, что в абсолютном большинстве случаев именно Hib вызывает эпиглоттит.

Для подтверждения диагноза следует использовать несколько методов. Так, реакция латекс-агглютинации и метод ПЦР, позволяющие быстро верифицировать Hib, были положительны лишь в одном случае. В свою очередь бактериологическое исследование крови выявило возбудитель у подавляющего числа пациентов, но требовало больше времени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует обратить внимание, что эпиглоттит относится к генерализованным формам гемофильной инфекции. Выявление эпиглоттита у детей требует назначения антибактериальной терапии гемофильной инфекции до ее лабораторного подтверждения.

В наблюдаемой нами когорте пациентов не выявлено факторов риска развития Hib-инфекции, не отягощен преморбидный фон, при этом заболевание протекало в тяжелой форме. Это указывает на важность вакцинопрофилактики Hib у детей младшего возраста независимо от преморбидного фона.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**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).

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Дайхес Н.А., Козлов Р.С., и др. Острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглоттит: клинические рекомендации. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021.
2. Балясинская Г.Л., Оксамитная Л.Н., Попов Д.В. Об остром эпиглоттите у детей // Вестник оториноларингологии. 1999. № 1. С. 55–56.
3. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 624 с.
4. Венгеров Ю.Я. Гемофильная инфекция. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгеров. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 346–353.
5. Глинская И.Н., Чистенко Г.Н., Германенко И.Г., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпиглоттитов, вызванных *Haemophilus influenzae* типа b в г. Минске за период 2002–2010 гг. // Военная медицина. 2011. № 3. С. 78–80.
6. Гоева С.В., Соболева М.К., Кольцов О.В., Чернышова Л.И. Эпиглоттит у детей: особенности клинической картины, диагностики и лечения // Материалы ежегодной междисциплинарной научно-практической конференции стран СНГ «Перспективы и пути развития неотложной педиатрии». 3–4 февраля 2006 г., Санкт-Петербург. Режим доступа: [http://www.airspb.ru/persp\\_15.shtml](http://www.airspb.ru/persp_15.shtml). Дата обращения: 15.12.2021
7. Жилина А.Л. Острый эпиглоттит у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 18 с.
8. Кандрина А.М., Грищенко А.А. Этиологическая структура и клинические особенности острого эпиглоттита у детей // Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22, № 5. С. 286.
9. Крамарь Л.В., Хлынина Ю.О. Гемофильная инфекция у детей: проблемы и перспективы // Лекарственный вестник. 2011. № 3. С. 42–47.
10. Лекомцева О.И., Бриткова Т.А., Кравцова Н.А., и др. Острый эпиглоттит у мальчика 3 лет (клиническое наблюдение) // Детские инфекции. 2016. Т. 15, № 3. С. 69–70. DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-3-69-70
11. Савенкова М.С., Балясинская Г.Л., Бычков В.А., и др. Острый эпиглоттит у детей (этиопатогенез, диагностика, лечение) // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7, № 5. С. 91–97.
12. Соболева М.К., Успенская С.В. В помощь педиатру: острый эпиглоттит у детей // Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т. 7, № S2. С. 145–154.
13. Butler D.F., Myers A.L. Changing Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in Children // Infect Dis Clin North Am. 2018. Vol. 32, No. 1. P. 119–128. DOI: 10.1016/j.idc.2017.10.005
14. Collins S., Ramsay M., Campbell H., et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales: who is at risk after 2 decades of routine child-

- hood vaccination? // *Clin Infect Dis*. 2013. Vol. 57, No. 12. P. 1715–1721. DOI: 10.1093/cid/cit579
15. Doutau J., Bost-Bru C., Gayot A., et al. Épiglotite aiguë à *Haemophilus influenzae* b: conséquence grave du scepticisme vaccinal // *Arch Pediatr*. 2017. Vol. 24, No. 12. P. 1267–1270. DOI: 10.1016/j.arcped.2017.09.015
  16. McElligott M., Meyler K., Bennett D., et al. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in the Republic of Ireland, 2010–2018 // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020. Vol. 39. P. 2335–2344. DOI: 10.1007/s10096-020-03971-z
- ## REFERENCES
1. Baranov AA, Daikhes NA, Kozlov RS, et al. *Ostryi obstruktivnyi laringit [krup] i ehpiiglottit: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2021. (In Russ.)
  2. Balyasinskaya GL, Oksamitnaya LN, Popov DV. Acute epiglottitis in children. *Vestnik otorinolaringologii*. 1999;(1):55–56. (In Russ.)
  3. Bogomil'skii MR, Chistyakova VR. *Detskaya otorinolaringologiya*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2012. 624 p. (In Russ.)
  4. Vengerov YuYa. Gemofil'naya infektsiya. In: Yushchuk ND, Vengerov YuYa, editors. *Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2019. P. 346–353. (In Russ.)
  5. Glinskaya IN, Chistenko GN, Germanenko IG, et al. Clinical and epidemiological characteristics of epiglottitis caused by *haemophilus influenzae* type b in Minsk in 2002–2010. *Voennaya meditsina*. 2011;(3):78–80. (In Russ.)
  6. Goeva SV, Soboleva MK, Kol'tsov OV, Chernyshova LI. Ehpiiglottit u detei: osobennosti klinicheskoi kartiny, diagnostiki i lecheniya. Proceedings of the Yearly interdisciplinary science and practice conference of CIS countries "Perspektivy i puti razvitiya neotlozhnoi pediatrii". 2006 Feb 3–4, Saint Petersburg. Available from: [http://www.airspb.ru/persp\\_15.shtml](http://www.airspb.ru/persp_15.shtml). (In Russ.)
  7. Zhilina AL. *Ostryi ehpiiglottit u detei* [dissertation abstract]. Moscow, 2007. 18 p. (In Russ.)
  8. Kandrina AM, Grishchenko AA. Etiological structure and clinical features of acute epiglottitis in children. *Russian Pediatric Journal*. 2019;22(5):286. (In Russ.)
  9. Kramar' LV, Khlynina YuO. Gemofil'naya infektsiya u detei: problemy i perspektivy. *Lekarstvennyi vestnik*. 2011;(3):42–47. (In Russ.)
  10. Lekomtseva OI, Britkova TA, Kravtsova NA, et al. Acute epiglottitis in a boy 3 years. *Children infections*. 2016;15(3):69–70. (In Russ.) DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-3-69-70
  11. Savenkova MS, Balyasinskaya GL, Bychkov VA, et al. Acute epiglottitis in children (etiopathogenesis, diagnosis, treatment). *Current Pediatrics*. 2008;7(5):91–97. (In Russ.)
  12. Soboleva MK, Uspenskaya SV. V pomoshch' pediatri: ostryi ehpiiglottit u detei. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;7(S2):145–154. (In Russ.)
  13. Butler DF, Myers AL. Changing Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):119–128. DOI: 10.1016/j.idc.2017.10.005
  14. Collins S, Ramsay M, Campbell H, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in England and Wales: who is at risk after 2 decades of routine childhood vaccination? *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):1715–1721. DOI: 10.1093/cid/cit579
  15. Doutau J, Bost-Bru C, Gayot A, et al. Acute epiglottitis due to *Haemophilus influenzae* b: A severe consequence of increased skepticism about vaccination. *Arch Pediatr*. 2017;24(12):1267–1270. (In French) DOI: 10.1016/j.arcped.2017.09.015
  16. McElligott M, Meyler K, Bennett D, et al. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in the Republic of Ireland, 2010–2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39: 2335–2344. DOI: 10.1007/s10096-020-03971-z

## ◆ Информация об авторах

\*Екатерина Львовна Ситкина — ассистент, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: k\_sitkina@mail.ru

## ◆ Information about the authors

Ekaterina L. Sitkina — Assistant, Department of Infectious Diseases and Epidemiology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: k\_sitkina@mail.ru.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Информация об авторах

*Дмитрий Анатольевич Лиюзнов* — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dlioznov@yandex.ru

*Регина Анатольевна Иванова* — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: reg-iv@mail.ru

*Надежда Васильевна Сабадаш* — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nsabadash@mail.ru

*Рукет Эйсаявна Мейриева* — ординатор, кафедра дерматовенерологии. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия. E-mail: ruket.meyrieva@bk.ru.

*Ольга Владимировна Горчакова* — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ при кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

*Тамара Васильевна Антонова* — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: antonovav28@yandex.ru

## ◆ Information about the authors

*Dmitry A. Lioznov* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Director, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dlioznov@yandex.ru.

*Regina A. Ivanova* — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: reg-iv@mail.ru.

*Nadezda V. Sabadash* — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nsabadash@mail.ru

*Ruket E. Meyrieva* — Resident, Department of Otorhinolaryngology. Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: ruket.meyrieva@bk.ru

*Olga V. Gorchakova* — MD, PhD, Researcher of the Laboratory of Chronic Viral Infections of the Scientific and Research Centre. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

*Tamara V. Antonova* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: antonovav28@yandex.ru.



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13225-34>

Научная статья

## АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ЭРИТРОЦИТАХ КРЫС ПРИ НИЗКОДОЗОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЦЕТАТОМ РТУТИ

© К.М. Щепеткова<sup>1</sup>, Е.Г. Батоцыренова<sup>1,2</sup>, Л.А. Литвиненко<sup>1</sup>, Н.П. Раменская<sup>1</sup>, В.А. Кашуро<sup>1,3,4</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;<sup>3</sup> Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия;<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Щепеткова К.М., Батоцыренова Е.Г., Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Кашуро В.А. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов в эритроцитах крыс при низкодозовом воздействии ацетатом ртути // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13225-34>

**Актуальность.** Низкодозовое воздействие ртутных соединений на организм человека в течение продолжительного времени приводит к накоплению токсиканта в тканях, нанося ущерб здоровью. Ртуть может передаваться внутриутробно плоду через плаценту или ребенку через грудное молоко. Эритроциты являются предпочтительным местом для накопления ртути, превышая в 20 раз концентрацию в плазме крови. Они обладают мощной антиоксидантной защитой. Система антиоксидантной защиты клетки играет важную роль в поддержании постоянства параметров внутренней среды. При кажущейся обширности исследований антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов изменения после подострых отравлений тяжелыми металлами изучены недостаточно.

**Цель** – изучение изменений показателей антиоксидантной системы в эритроцитах крыс линии Вистар при подостром отравлении ацетатом ртути.

**Материалы и методы.** Через 30 и 44 дня после введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг в гемолизате эритроцитов крови крыс определяли показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов.

**Результаты.** Введение ацетата ртути в течение 30 дней значимо увеличивало активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и снижало активность глутатионтрансферазы. Отмечалось увеличение содержания диеновых конъюгатов. Через 14 дней после окончания введения токсиканта сохраняется дисбаланс ферментативного звена антиоксидантной системы. Выявлено увеличение концентраций диеновых конъюгатов и малонового диальдегида.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют нарушение антиоксидантного равновесия в эритроцитах после 30-дневного введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг. Через 14 дней после окончания введения токсиканта изменения ферментативного звена антиоксидантной системы сохраняются. Установлена интенсификация процессов липопероксидации мембран эритроцитов. В отсроченный период после отравления сохраняется тенденция нарушения баланса антиоксидантной системы эритроцитов и усиление интенсивности процессов перекисного окисления липидов.

**Ключевые слова:** антиоксидантная система эритроцитов; перекисное окисление липидов; ацетат ртути; подострое отравление.

Поступила: 28.02.2022

Одобрена: 23.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13225-34>  
Research Article

## ANTIOXIDANT SYSTEM AND LIPID PEROXIDATION IN RAT ERYTHROCYTES UNDER LOW-DOSE EXPOSURE TO MERCURY ACETATE

© Kristina M. Shchepetkova<sup>1</sup>, Ekaterina G. Batotsyrenova<sup>1,2</sup>, Lyubov A. Litvinenko<sup>1</sup>,  
Natalia P. Ramenskaya<sup>1</sup>, Vadim A. Kashuro<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Shchepetkova KM, Batotsyrenova EG, Litvinenko LA, Ramenskaya NP, Kashuro VA. Antioxidant system and lipid peroxidation in rat erythrocytes under low-dose exposure to mercury acetate. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):25-34.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13225-34>

**BACKGROUND:** Low-dose exposure of mercury compounds to the human body for a long time leads to the accumulation of a toxicant in tissues, causing damage to health. Mercury can be delivered to a developing fetus through the placenta or to an infant through breast milk. Erythrocytes are the preferred cell for mercury accumulation, reaching a concentration 20 times higher than the concentration in blood plasma. Erythrocytes have powerful antioxidant protection. The antioxidant protection system of the cell plays an important role in maintaining of homeostasis in the cell. Despite of the apparent vastness of researches of the antioxidant system and lipid peroxidation, changes after subacute poisoning with heavy metals have not been sufficiently studied.

**AIM:** Study changes in biochemical parameters in Wistar rats erythrocytes with subacute poisoning with mercury acetate.

**MATERIALS AND METHODS:** 30 days and 44 days after the administration of mercury acetate at a dose of 4 mg/kg in the hemolysate of red blood cells of rats, the indicators of the antioxidant system and lipid peroxidation were determined.

**RESULTS:** The administration of mercury acetate for 30 days significantly increased the activity of SOD, GP and reduced the activity of GT. An increase of DC concentration was noted. 14 days after the end of the injection of the toxicant, the imbalance of the AOS enzyme link persists. An increase of DC and MDA concentrations was revealed.

**CONCLUSIONS:** The data obtained demonstrate a violation of the antioxidant balance in erythrocytes after a 30-day administration of mercury acetate. 14 days after the end of the injection of the toxicant, changes in the enzyme link of AOS persist. Intensification of the processes of lipoperoxidation of erythrocyte membranes has been established. In the delayed period after poisoning, there is a tendency to disturbance the balance of AOS of erythrocytes, the intensity of LPO processes increases.

**Keywords:** antioxidant system of erythrocytes; lipid peroxidation; mercury acetate; subacute poisoning.

Received: 28.02.2022

Revised: 23.03.2022

Accepted: 29.04.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Существенным фактором, влияющим на продолжительность и качество жизни человека, является воздействие на него химических соединений. Один из наиболее распространенных тяжелых металлов, влияющий на организм человека, — ртуть. Существуют разные химические формы ртути: элементарная, органическая и неорганическая [16]. Каждая форма ртути различна по степени своей токсичности и отличается механизмом воздействия и распределения в организме человека [17]. Основные источники поступления низких доз ртути в организм человека — это вода [18, 23], морепродукты [19], продукты питания из Юго-Восточной Азии, выращиваемые с использованием ртутьсодержащих фунгицидов. Множественные свойства ртути обеспечили ее обширное использование в самых разнообразных отраслях промышленности. Соединения ртути используются при изготовлении термометров, люминесцентных ламп, в металлургии, сельском хозяйстве и медицине при производстве лекарственных препаратов [20].

Представляемое как безопасное для организма человека низкодозовое воздействие ртутных соединений в течение продолжительного времени приводит к накоплению токсиканта в тканях, вызывая поражение центральной нервной системы, почек и печени. Плод и дети особенно восприимчивы к воздействию ртути из-за незрелости систем организма, а также быстрого роста и развития [24]. Показано, что неорганическая ртуть способна проникать через плацентарный барьер и вызывать изменения у плода [24]. Токсикант может передаваться от матери к ребенку не только через плаценту, но и через грудное молоко [21]. Сообщается о нарушениях когнитивных функций, проблемах с дыханием, сердечно-сосудистых заболеваниях у детей, подвергшихся предположительно безопасному воздействию ртути [12].

Биологическая активность ртути определяется ее высоким сродством к функциональным группам молекул органических соединений, в особенности белков. Так, связываясь с сульфгидрильными группами, ртуть способна инактивировать многочисленные ферментативные реакции [9]. Снижение активности ферментов влечет за собой нарушение белкового, липидного и углеводного обмена, угнетение дыхательной цепи и утечку с нее активных форм кислорода (АФК), что приводит к развитию оксидативного стресса [8, 28]. АФК активируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах благодаря высокому содержанию в них полиненасыщенных жирных кислот. Ртуть вызывает изменения мембраны эри-

троцитов, которые приводят к различным клеточным аномалиям и выходу гемоглобина в плазму крови (гемолизу) [22, 25].

Эритроциты часто используют в качестве модели для исследования окислительного стресса из-за высокой уязвимости к перекисному окислению их мембран [27]. Наличие высокого напряжения кислорода в эритроцитах и двухвалентного железа ( $\text{Fe}^{++}$ ) определяет высокую скорость образования АФК, таких как супероксидный анион-радикал ( $\text{O}_2^-$ ), пероксид водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) и гидроксильный радикал ( $\cdot\text{OH}$ ) [29]. Эритроциты защищены от действия активных метаболитов кислорода различными биологическими механизмами, включая низкомолекулярные антиоксиданты и ферментативное звено антиоксидантной системы.

Анализ литературных источников показал обширность исследований, связанных с изучением токсичности ртути по отношению к разным системам организма [10, 14, 15, 26]. Однако сведения о состоянии баланса между образованием продуктов ПОЛ и системой антиоксидантной защиты, который может быть нарушен при воздействии ртути, отрывочны и недостаточно однозначны.

В связи с этим проблема длительного низкодозового воздействия неорганических форм ртути на антиоксидантную систему остается актуальной.

Целью проведения данной экспериментальной работы стало изучение изменений показателей антиоксидантной системы в эритроцитах крыс линии Вистар при подостром отравлении ацетатом ртути.

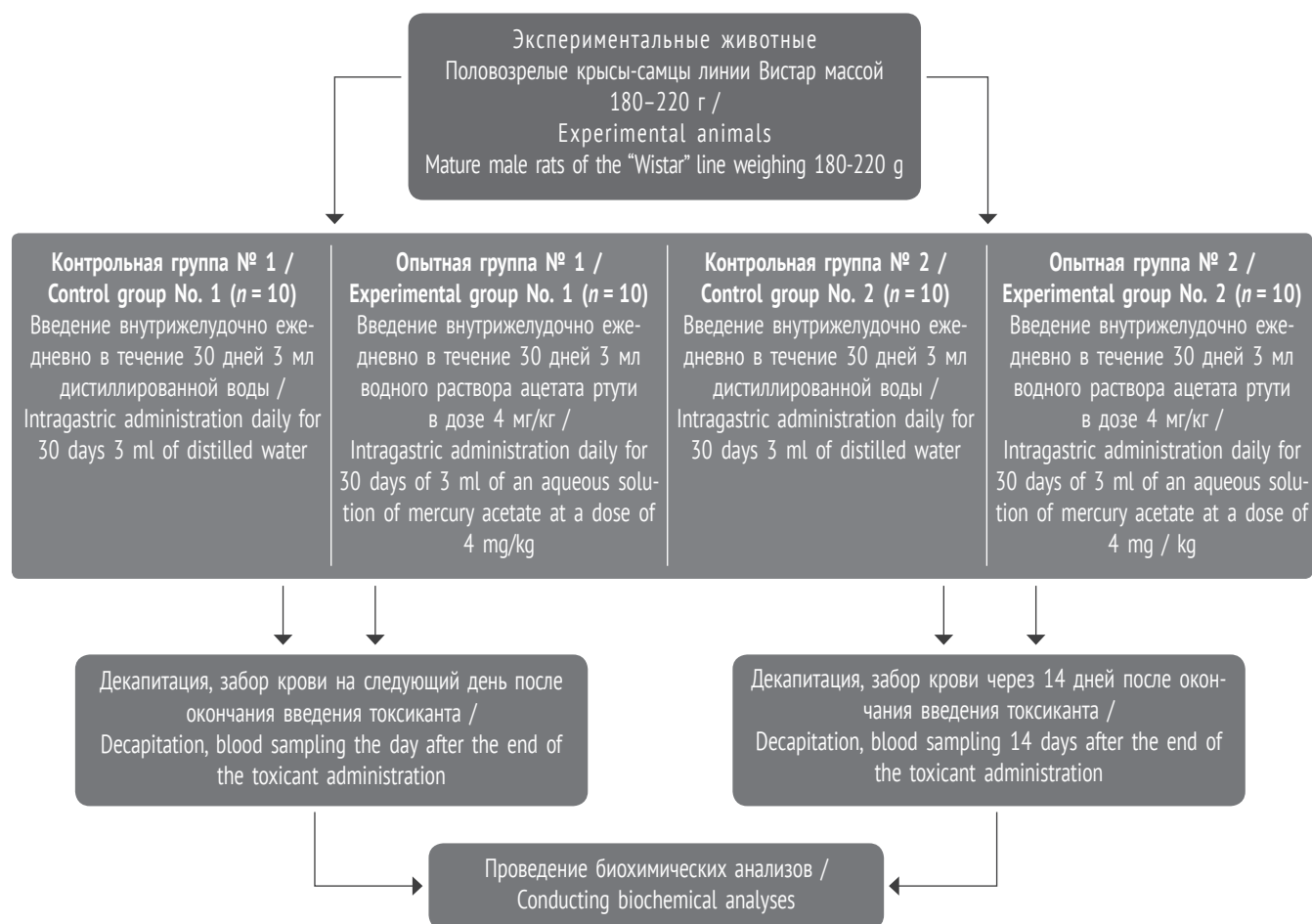
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 160–200 г из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ<sup>1</sup>.

Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода рандомизации [13]. В течение всего эксперимента животных содержали в клетках по 10 особей в каждой при свободном доступе к корму и питьевой воде.

Подострое отравление моделировали путем перорального введения ежедневно в течение 30 дней водного раствора ацетата ртути в дозе 4 мг/кг.

<sup>1</sup> Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. № 1700-ст; дата введения 01.08.2015)



**Рисунок. Схема моделирования подострого отравления ацетатом ртути**  
**Figure. Simulation diagram of chronic mercury acetate poisoning**

Схема эксперимента приведена на рисунке. За весь период введения токсиканта каждое животное опытных групп получило суммарно 120 мг/кг ацетата ртути, что соответствует 18 мг/кг ртути. Согласно паспорту токсичности ацетата ртути полуметаллическая доза при внутривенном пути введения для лабораторных крыс составляет 40,9 мг/кг.

Через 30 и 44 дня животных контрольных и опытных групп подвергали эвтаназии в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации<sup>2</sup> «О защите животных от жестокого обращения» методом декапитации в условиях CO<sub>2</sub>-анестезии. Забор крови для биохимических исследований проводили в пластиковые гепаринизированные пробирки Vacuette (Австрия).

Для получения гемолизата эритроцитов кровь отстаивали в течение 30 мин при температуре 4 °С, а затем центрифугировали при 3000 об/мин

в течение 10 мин. После отделения плазмы эритроцитарную взвесь отмывали холодным физиологическим раствором из расчета 1 : 2, а затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Повторяли процедуру три раза. Гемолиз эритроцитов осуществляли добавлением эритроцитарной взвеси в 5 мМ Трис-НСl-буфер с pH 7,6 в соотношении 1 : 9.

В полученном гемолизате эритроцитов определяли показатели антиоксидантной системы (АОС) и ПОЛ [1, 4, 7]. Концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность глутатион-S-трансферазы (ГТ) определяли на спектрофотометре UV-2400 фирмы Shimadzu [7]. Концентрацию гемоглобина, активность ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) определяли на биохимическом анализаторе «А-25». Для определения активности ферментов антиоксидантной системы (СОД, ГП, Г-6-ФДГ) использовали наборы фирмы Randox (Великобритания).

<sup>2</sup> Федеральный закон от 27.12.2018 № 498-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».



Концентрацию исследуемых субстратов и активность ферментов в гемолизате пересчитывали на 1 г гемоглобина, концентрацию которого определяли с помощью набора фирмы BioSystems S.A. (Испания).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel с добавлением пакета AtteStat. Вычислены средние значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), оценку достоверности различий средних данных осуществляли с использованием  $U$ -критерия Манна – Уитни при уровне значимости 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить, что 30-дневное введение ацетата ртути в дозе 120 мг/кг сопровождается существенными нарушениями состояния системы глутатиона в эритроцитах отравленных животных (табл. 1).

В проведенном исследовании в опытной группе животных после введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг через 30 дней отмечалось увеличение активности СОД на 40,3 % ( $p < 0,05$ ). Повышение активности СОД связано с увеличением генерации одной из активных форм кислорода — супероксидного анион-радикала. Полученные данные об изменении активности СОД при отравлении низкими дозами ацетата ртути согласуются с результатами других исследований при отравлении иными токсикантами [2, 6].

Основной вклад в нейтрализацию образовавшегося в ходе супероксиддисмутазной реакции пероксида водорода вносят глутатионпероксидаза и каталаза. Активность ГП в опытной группе повышалась на 10,8 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Несмотря на повышение активности ГП, уровень ВГ, который расходуется для нейтрализации перекисей, был изменен незначительно [3]. Причинами функционально приемлемого уровня ВГ может быть как поддержание его пула за счет эффективного процесса рециклинга, так и высокой активности каталазы, которая разлагает пероксид водорода на воду и кислород. Сохранение уровня ВГ при увеличении активности ГП можно рассматривать как адаптивную реакцию на ртуть-индуцированный оксидативный стресс.

Проведенное исследование показало снижение активности ГТ в опытной группе крыс после 30-дневного введения токсиканта на 23,5 % по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Выраженное снижение активности ГТ можно объяснить наличием в активном центре фермента аминокислоты цистеина и высоким сродством ртути к сульфидрильным группам белков. Связываясь с SH-группами ферментов, ртуть способна ингибировать их активность [9].

Накопление в гемолизате эритроцитов начальных продуктов ПОЛ после введения в течение одного месяца ацетата ртути свидетельствует о значимых повреждениях липидов по свободнорадикальному механизму. Так, концентрация диеновых

Таблица 1 / Table 1

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гемолизате эритроцитов крыс через 30 дней после подострого отравления ацетатом ртути

Parameters of the antioxidant system and lipid peroxidation in the rat erythrocytes hemolysate after 30 days subacute poisoning with mercury acetate

| Исследованные параметры / Investigated parameters | Группы животных / Groups of animals |                                  |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
|                                                   | контрольная № 1 / control No. 1     | опытная № 1 / experimental No. 1 |
| ВГ, мкмоль/gHb / GSH, $\mu\text{mol/gHb}$         | 11,50 $\pm$ 0,50                    | 11,80 $\pm$ 0,30                 |
| СОД, U/gHb / SOD, U/gHb                           | 399,1 $\pm$ 38,0                    | 559,8 $\pm$ 51,6*                |
| ГТ, U/gHb / GT, U/gHb                             | 80,3 $\pm$ 5,8                      | 61,4 $\pm$ 4,4*                  |
| ГП, U/gHb / GPX, U/gHb                            | 44,6 $\pm$ 1,0                      | 49,4 $\pm$ 1,9*                  |
| Г-6-ФДГ, U/gHb / G6PD, U/gHb                      | 7,97 $\pm$ 0,48                     | 8,52 $\pm$ 0,62                  |
| МДА, нмоль/gHb / MDA, nmol/gHb                    | 11,79 $\pm$ 2,30                    | 12,42 $\pm$ 1,84                 |
| ДК, нмоль/gHb / CD, nmol/gHb                      | 1,81 $\pm$ 0,09                     | 2,62 $\pm$ 0,25*                 |

\*Достоверно по сравнению с контрольной группой (при  $p \leq 0,05$ ; критерий Манна – Уитни). *Примечание.* Здесь и в табл. 2. ВГ — восстановленный глутатион, СОД — супероксиддисмутаза, ГТ — глутатион-S-трансфераза, ГП — глутатионпероксидаза, Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, МДА — малоновый диальдегид, ДК — диеновые конъюгаты.

\*Significantly compared with the control group (at  $p \leq 0,05$ ; Mann–Whitney criterion). *Note.* GSH — reduced glutathione, SOD — superoxide dismutase, GT — glutathione-S-transferase, GPX — glutathione peroxidase, G6PD — glucose-6-phosphate dehydrogenase, MDA — malondialdehyde, CD — diene conjugates.

Таблица 2 / Table 2

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гемолизате эритроцитов крыс через 14 дней после окончания введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг

Parameters of the antioxidant system and lipid peroxidation in the rat hemolysate of erythrocytes 14 days after the end mercury acetate administration at a dose of 4 mg/kg

| Исследованные параметры /<br>Investigated parameters | Группы животных / Groups of animals |                                     |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                      | контрольная № 2 /<br>control No. 2  | опытная № 2 /<br>experimental No. 2 |
| ВГ, мкмоль/gHb / GSH, $\mu\text{mol/gHb}$            | 11,02 $\pm$ 0,16                    | 10,39 $\pm$ 0,21                    |
| СОД, U/gHb / SOD, U/gHb                              | 445,00 $\pm$ 30,30                  | 635,40 $\pm$ 46*                    |
| ГТ, U/gHb / GT, U/gHb                                | 76,30 $\pm$ 2,80                    | 55,20 $\pm$ 3,10*                   |
| ГП, U/gHb / GPX, U/gHb                               | 47,30 $\pm$ 1,70                    | 53,30 $\pm$ 0,70*                   |
| Г-6-ФДГ, U/gHb / G6PD, U/gHb                         | 9,31 $\pm$ 0,42                     | 9,89 $\pm$ 0,71                     |
| МДА, нмоль/gHb / MDA, nmol/gHb                       | 8,27 $\pm$ 0,91                     | 12,18 $\pm$ 0,74*                   |
| ДК, нмоль/gHb / CD, nmol/gHb                         | 1,47 $\pm$ 0,05                     | 1,82 $\pm$ 0,06*                    |

\*Достоверно по сравнению с контрольной группой (при  $p \leq 0,05$ ; критерий Манна – Уитни).

\*Significantly compared with the control group (at  $p \leq 0.05$ ; Mann–Whitney criterion).

конъюгатов через один месяц после интоксикации ацетатом ртути достоверно возрастала на 44,8 % в сравнении с контрольной группой. Концентрация МДА в опытной группе животных повышалась незначительно по сравнению с контрольной группой животных. Выявленная активация процессов липопероксидации может привести к изменению биологических функций мембран, включая снижение текучести, изменение проницаемости, инактивацию связанных с мембраной ферментов и рецепторов [11].

Полученные данные демонстрируют нарушение антиоксидантного равновесия в эритроцитах после 30-дневного введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг. Дисбаланс подтверждается увеличением активности СОД на 40,3 %, увеличением активности ГП на 10,8 % и увеличением концентрации ДК на 44,8 %, при этом активность ГТ снизилась на 23,5 %.

На втором этапе были исследованы показатели АОС и процессов ПОЛ у животных через 14 дней после окончания подострого введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг (табл. 2). Анализ результатов показал, что интенсивность оксидативного стресса в опытной группе животных не снижалась. Это обусловлено процессами кумуляции ртути, что подтверждается изменением активности ферментативного звена системы АОС, играющей ключевую роль в нейтрализации продуктов свободно-радикального окисления. Динамика изменения активности исследуемых ферментов не имела значимых отличий от 2-недельной давности. Так, в опытной группе животных через 14 дней после окончания введения ацетата ртути отмечалось повышение активности СОД на 42,8 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению

с контрольной группой. Такое повышение активности свидетельствует о продолжении избыточного образования супероксидного анион-радикала в отсроченный период после отравления. Повышение активности ГП в опытной группе крыс на 12,7 % ( $p < 0,05$ ) в отсроченный период после отравления токсикантом по сравнению с контрольной группой также связано с увеличением образования пероксида водорода. Одновременно с увеличением активности СОД и ГП, через 14 дней после окончания введения токсиканта наблюдается значительное снижение активности ГТ в опытной группе животных на 27,7 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Концентрация ВГ и активность Г-6-ФДГ изменялась незначительно.

Таким образом, направленность нарушений ферментного звена АОС через 14 дней после окончания 30-дневного введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг сохраняется. Однако более выраженное накопление продуктов ПОЛ свидетельствует о снижении функциональных резервов ферментного звена АОС. Так, в результате исследования установлено, что через 14 дней после окончания 30-дневного введения ацетата ртути у животных опытной группы концентрация ДК достоверно возрастала на 23,8 %, а концентрация МДА на 47,3 % по сравнению с контрольной группой. Известно, что повышение уровня АФК приводит к распаду комплекса ГТ и киназы JNK1. Последняя запускает каскад событий, начинающихся с фосфорилирования Jun-c, что приводит к усилению процессов апоптоза [5]. Усиленная перекисная деградация липидов мембран в отсроченный период после подострого отравления ацетатом ртути вызвана персистированием токсиканта в организме и напряжением адаптивных реакций системы АОС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкодозовое воздействие ацетатом ртути в дозе 4 мг/кг в условиях подострого отравления приводило к нарушению гомеостаза системы антиоксидантной защиты. Это сопровождалось достоверным увеличением активности СОД и ГП, вызванным увеличением генерации АФК. Наблюдаемое снижение активности ГТ, вследствие ингибирования в ее активном центре SH-групп ацетатом ртути, приводит не только к дефициту Se-независимой глутатионпероксидазной активности, но и к активации апоптоза. Установлена интенсификация процессов ПОЛ мембран эритроцитов, что проявилось в увеличении концентрации ДК. В отсроченный период после отравления сохраняется направленность нарушений ферментативного звена АОС эритроцитов, а также отмечается увеличение активности процессов ПОЛ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.А. Кашуро, Е.Г. Батоцыренова — руководство исследованием, концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; К.М. Щепеткова — сбор материала, обработка материала, статистическая обработка данных, сбор и анализ литературных источников, написание текста, редактирование текста; Л.А. Литвиненко, Н.П. Раменская — редактирование текста.

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

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

**Этический комитет.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (№ 03/03 от 20.10.2021).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The largest contribution is distributed as follows: V.A. Kashuro, E.G. Batotsyrenova — research management, research concept and design, text editing, manuscript approval for publication; K.M. Shchepetkova — material

collection, material processing, statistical data processing, collection and analysis of literary sources, text writing, text editing; L.A. Litvinenko, N.P. Ramenskaya — text editing.

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

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

**Ethics approval.** The protocol of the study was approved by the Local Ethics Committee of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (10/20/2021, No. 03/03).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
2. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жилыева Е.Х., Кашуро В.А. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхроноза // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии». 20–21 октября 2016, г. Санкт-Петербург. С. 19–20.
3. Галкина О.В., Ещенко Н.Д. Свободнорадикальные процессы в биологии: учебное пособие. Москва; Санкт-Петербург: Товарищество научных изданий КМК, 2020. 393 с.
4. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., и др. Справочник по лабораторным методам исследования. Москва: Питер, 2003.
5. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. 2014. Т. 54. С. 299–348.
6. Кашуро В.А., Козлов В.К. Биохимические аспекты экспериментальной токсикологии: традиции и новации (к 85-летию ФГБУН Институт токсикологии ФМБА России) // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2020. Т. 21. С. 1248–1268.
7. Кашуро В.А. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2003.
8. Куценко С.А., Луцык М.А., Мельничук В.П. Токсикология металлов. Санкт-Петербург: ВМА, 2000.
9. Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б. Биологическая активность селеноорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, № 4. С. 449–461. DOI: 10.18097/PBMC20156104449

10. Шилов В.В., Лукин В.А., Савелло В.Е., и др. Клиническое наблюдение пациента после внутривенного применения элементарной ртути с суицидной целью // Токсикологический вестник. 2015. № 4. С. 44–48.
11. Adedara I.A., Ebokaiwe A.P., Farombi E.O. Tissues distribution of heavy metals and erythrocytes antioxidant status in rats exposed to Nigerian bonny light crude oil // *Toxicol Ind Health*. 2011. Vol. 29, No. 2. P. 162–168. DOI: 10.1177/0748233711427049
12. Al osman M., Yang F., Massey I.Y. Exposure routes and health effects of heavy metals on children // *Biomaterials*. 2019. Vol. 32. P. 563–573. DOI: 10.1007/s10534-019-00193-5
13. Altman D.G., Bland M.J. How to randomize // *Br Med J*. 1999. Vol. 319. P. 703–704. DOI: 10.1136/bmj.319.7211.703
14. Balali-Mood M., Naseri K., Tahergorabi Z., et al. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 643–972. DOI: 10.3389/fphar.2021.643972
15. Carocci A. Mercury toxicity and neurodegenerative effects // *Rev Environ Contam Toxicol*. 2014. Vol. 229. P. 1–18. DOI: 10.1007/978-3-319-03777-6\_1
16. Clarkson T.W., Magos L. The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds // *Crit Rev Toxicol*. 2006. Vol. 36, No. 8. P. 609–662. DOI: 10.1080/10408440600845619
17. Clarkson T.W., Vyas J.B., Ballatori N. Mechanisms of mercury disposition in the body // *Am J Ind Med*. 2007. Vol. 50, No. 10. P. 757–764. DOI: 10.1002/ajim.20476
18. Crespo-Lopez M.E., Augusto-Oliveira M., Lopes-Araújo A., et al. Mercury: What can we learn from the Amazon? // *Environ Int*. 2021. Vol. 146. P. 106–223. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106223
19. Dabeka R., McKenzie A.D., Forsyth D.S., Conacher H.B.S. Survey of total mercury in some edible fish and shellfish species collected in Canada in 2002 // *Food Addit Contam*. 2004. Vol. 21, No. 5. P. 434–440. DOI: 10.1080/02652030410001670184
20. Doering S., Bose-O'Reilly S., Berger U. Essential indicators identifying chronic inorganic mercury intoxication: pooled analysis across multiple cross-sectional studies // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. P. 160–323. DOI: 10.1371/journal.pone.0160323
21. Dorea J.G. Mercury and lead during breast-feeding // *Br J Nutr*. 2004. Vol. 92, No. 1. P. 21–40. DOI: 10.1079/BJN20041163
22. Farag M.R., Alagawany M. Erythrocytes as a biological model for screening of xenobiotics toxicity // *Chem-Biol Interact*. 2018. Vol. 279. P. 73–83. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.11.007
23. Fernandez-Luqueno F., López-Valdez F., Gamero-Melo P., et al. Heavy metal pollution in drinking water—a global risk for human health: A review // *Afr J Environ Sci Technol*. 2013. Vol. 7. P. 567–584.
24. Gallego-Viñas G., Ballester F., Llop S. Chronic mercury exposure and blood pressure in children and adolescents: a systematic review // *Environ Sci Pollut Res*. 2018. Vol. 26. P. 2238–2252. DOI: 10.1007/s11356-018-3796-y
25. Janse van Rensburg M., van Rooy M. — J., Bester M.J., Oberholzer H.M. Ultrastructural alterations of whole blood by copper, manganese and mercury metal mixtures using a chronic *in vivo* model of coagulation // *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020. Vol. 75. P. 103–314. DOI: 10.1016/j.etap.2019.103314
26. Kim K.-H., Kabir E., Jahan S.A. A review on the distribution of Hg in the environment and its human health impacts // *J Hazard Mater*. 2016. Vol. 306. P. 376–385. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.11.031
27. Notariale R., Infantino R., Palazzo E., Manna C. Erythrocytes as a Model for Heavy Metal-Related Vascular Dysfunction: The Protective Effect of Dietary Components // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No. 12. ID 6604. DOI: 10.3390/ijms22126604
28. Teixeira F.B., de Oliveira A.C.A., Leão L.K.R., et al. Exposure to Inorganic Mercury Causes Oxidative Stress, Cell Death, and Functional Deficits in the Motor Cortex // *Front Mol Neurosci*. 2018. Vol. 11. ID 125. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00125
29. Yoshida T., Prudent M., D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences // *Blood Transfus*. 2019. Vol. 17, No. 1. P. 27–52.

## REFERENCES

1. Alekseev VV, Alipov AN, Karpishchenko AI. Meditsinskie laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike v 2-kh tomakh. Vol. 2. Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)
2. Batotsyrenova EG, Kostrova TA, Zhilyaeva EK, Kashuro VA. Izmenenie pokazatelei antioksidantnoi sistemy pri ostrom tyazhelom otravlenii tiopentalom natriya v otdalennyi period v usloviyakh desinkhronoza. Proceeding of the All-Russian conference with international participation «*Okislitel'nyi stress v psikiatrii i nevrologii*». 2016 Oct 20–21, Saint Petersburg. P. 19–20. (In Russ.)
3. Galkina OV, Eshchenko ND. *Svobodnoradikal'nye protsessy v biologii: uchebnoe posobie*. Moscow, Saint Petersburg: Tovarishestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2020. 393 p. (In Russ.)
4. Danilova LA, Basharina OB, Krasnikova EN, et al. *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya*. Moscow: Piter, 2003. (In Russ.)
5. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Rol glutatiiona, glutationtransferazy i glutaredoksina v regulatsii redoks-zavisimyykh protsessov. *Uspekhi biologicheskoi khimii*. 2014;54:299–348. (In Russ.)
6. Kashuro VA, Kozlov VK. Biochemical aspects of experimental toxicology: tradition and innovation.



- Medline.ru. Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal. 2020;21: 1248–1268. (In Russ.)
7. Kashuro VA. *Sistema glutationa i perikisnoe okislenie lipidov v patogeneze ostrykh tyazhelykh intoksikatsii tsiklofosfanom* [dissertation]. Saint Petersburg, 2003. (In Russ.)
  8. Kutsenko SA, Lutsyk MA, Mel'nichuk VP. *Toksikologiya metallov*. Saint Petersburg: RMMA, 2000. (In Russ.)
  9. Rusetskaya NYu, Borodulin VB. Biological activity of selenorganic compounds at heavy metal salts intoxication. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2015;61(4):449–461. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20156104449
  10. Shilov VV, Lukin VA, Savello VE, et al. Clinical follow-up of a patient after intravenous injection of elemental mercury with suicidal purpose. *Toxicological Review*. 2015;(4):44–48 (In Russ.)
  11. Adedara IA, Ebokaiwe AP, Farombi EO. Tissues distribution of heavy metals and erythrocytes antioxidant status in rats exposed to Nigerian bonny light crude oil. *Toxicol Ind Health*. 2011;29(2):162–168. DOI: 10.1177/0748233711427049
  12. Al osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biometals*. 2019;32:563–573. DOI: 10.1007/s10534-019-00193-5
  13. Altman DG, Bland MJ. How to randomize. *Br Med J*. 1999;319:703–704. DOI: 10.1136/bmj.319.7211.703
  14. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, et al. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol*. 2021;12:643–972. DOI: 10.3389/fphar.2021.643972
  15. Carocci A. Mercury toxicity and neurodegenerative effects. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2014;229:1–18. DOI: 10.1007/978-3-319-03777-6\_1
  16. Clarkson TW, Magos L. The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36(8): 609–662. DOI: 10.1080/10408440600845619
  17. Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N. Mechanisms of mercury disposition in the body. *Am J Ind Med*. 2007;50(10):757–764. DOI: 10.1002/ajim.20476
  18. Crespo-Lopez ME, Augusto-Oliveira M, Lopes-Araújo A, et al. Mercury: What can we learn from the Amazon? *Environ Int*. 2021;146:106–223. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106223
  19. Dabeka R, McKenzie AD, Forsyth DS, Conacher HBS. Survey of total mercury in some edible fish and shellfish species collected in Canada in 2002. *Food Addit Contam*. 2004;21(5):434–440. DOI: 10.1080/02652030410001670184
  20. Doering S, Bose-O'Reilly S, Berger U. Essential indicators identifying chronic inorganic mercury intoxication: pooled analysis across multiple cross-sectional studies. *PLoS One*. 2016;11:160–323. DOI: 10.1371/journal.pone.0160323
  21. Dorea JG. Mercury and lead during breast-feeding. *Br J Nutr*. 2004;92(1):21–40. DOI: 10.1079/BJN20041163
  22. Farag MR, Alagawany M. Erythrocytes as a biological model for screening of xenobiotics toxicity. *Chem-Biol Interact*. 2018;279:73–83. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.11.007
  23. Fernandez-Luqueno F, López-Valdez F, Gamero-Melo P, et al. Heavy metal pollution in drinking water—a global risk for human health: A review. *Afr J Environ Sci Technol*. 2013;7:567–584.
  24. Gallego-Viñas G, Ballester F, Llop S. Chronic mercury exposure and blood pressure in children and adolescents: a systematic review. *Environ Sci Pollut Res*. 2018;26: 2238–2252. DOI: 10.1007/s11356-018-3796-y
  25. Janse van Rensburg M, van Rooy M-J, Bester MJ, Oberholzer HM. Ultrastructural alterations of whole blood by copper, manganese and mercury metal mixtures using a chronic *in vivo* model of coagulation. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;75:103–314. DOI: 10.1016/j.etap.2019.103314
  26. Kim K-H, Kabir E, Jahan SA. A review on the distribution of Hg in the environment and its human health impacts. *J Hazard Mater*. 2016;306:376–385. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.11.031
  27. Notariale R, Infantino R, Palazzo E, Manna C. Erythrocytes as a Model for Heavy Metal-Related Vascular Dysfunction: The Protective Effect of Dietary Components. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6604. DOI: 10.3390/ijms22126604
  28. Teixeira FB, de Oliveira ACA, Leão LKR, et al. Exposure to Inorganic Mercury Causes Oxidative Stress, Cell Death, and Functional Deficits in the Motor Cortex. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:125. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00125
  29. Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus*. 2019;17(1):27–52.

## ◆ Информация об авторах

\*Кристина Михайловна Щепеткова — аспирант кафедры биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tesh\_07@inbox.ru.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Information about the authors

\*Kristina M. Shchepetkova — Postgraduate student of the Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tesh\_07@inbox.ru.

## ◆ Информация об авторах

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

*Любовь Александровна Литвиненко* — канд. мед. наук, доцент кафедры биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lyublityvin@inbox.ru

*Наталья Петровна Раменская* — канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: n\_ramenskaia@mail.ru

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

## ◆ Information about the authors

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

*Lyubov A. Litvinenko* — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lyublityvin@inbox.ru

*Natalia P. Ramenskaya* — PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: n\_ramenskaia@mail.ru

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

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13235-41>

Научная статья

## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

© В.Н. Буряк<sup>1</sup>, Т.И. Антонова<sup>2</sup>, М.В. Дудко<sup>2</sup>, К.К. Шепеленко<sup>2</sup>, И.В. Малышева<sup>2</sup><sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Центр восстановительного лечения детей с аллергическими заболеваниями, Детская городская поликлиника № 35 Московского района, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Буряк В.Н., Антонова Т.И., Дудко М.В., Шепеленко К.К., Малышева И.В. Состояние функциональной активности печени при atopическом дерматите у детей // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13235-41>

**Актуальность.** Проблема atopического дерматита на сегодняшний день остается одной из нерешенных задач педиатрии и детской аллергологии. Среди этиопатогенетических механизмов atopического дерматита отдельно отмечается роль эндоаллергенов, образующихся вследствие нарушения процессов пищеварения и всасывания в желудочно-кишечном тракте ребенка. В таких условиях повышается нагрузка на детоксикационную функцию печени. В связи с указанным обстоятельством определенным интерес вызывает изучение функциональной активности печени у детей с atopическим дерматитом. Один из критериев – характер внутрипеченочной гемодинамики.

**Цель** – выяснить особенности внутрипеченочной гемодинамики при развитии atopического дерматита у детей.

**Материалы и методы.** Обследовано 83 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 5 лет с диагнозом «atopический дерматит», которые составили основную исследовательскую группу, и 33 практически здоровых ребенка аналогичного возраста, образовавших группу контроля. У всех пациентов выясняли характер наследственности по аллергической патологии и заболеваемости желудочно-кишечного тракта. Для получения информации о функциональной активности печени у всех детей изучен печеночный кровоток в печеночной артерии и печеночной вене.

**Результаты.** У детей с atopическим дерматитом выявлено нарушение внутрипеченочной гемодинамики. Кровоток в печеночной артерии у них характеризовался снижением, а кровоток в печеночной вене – повышением скоростных показателей. Обнаруженные нарушения внутрипеченочной гемодинамики у детей с atopическим дерматитом расценено авторами данного исследования как проявление снижения функциональной активности гепатоцитов в условиях повышенной аллергенной нагрузки.

**Заключение.** Исследование наглядно продемонстрировало нарушение функционального состояния гепатоцитов у детей, страдающих atopическим дерматитом, выражающееся в угнетении печеночной гемодинамики. Вопрос о первичности или вторичности данного нарушения является предметом дискуссии и дальнейших научных исследований.

**Ключевые слова:** дети; atopический дерматит; функциональная активность печени; внутрипеченочная гемодинамика.

Поступила: 16.02.2022

Одобрена: 21.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13235-41>  
Research Article

## STATE OF LIVER FUNCTIONAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

© Vladimir N. Buryak<sup>1</sup>, Tatyana I. Antonova<sup>2</sup>, Maria V. Dudko<sup>2</sup>,  
Kirill K. Shepelenko<sup>2</sup>, Inna V. Malysheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

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

*For citation:* Buryak VN, Antonova TI, Dudko MV, Shepelenko KK, Malysheva IV. State of liver functional activity in children with atopic dermatitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):35-41. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13235-41>

**BACKGROUND:** The problem of atopic dermatitis today remains one of the unsolved problems of pediatrics and pediatric allergology. Among the etiopathogenetic mechanisms of atopic dermatitis, the role of endo-allergens formed as a result of impaired digestion and absorption processes in the gastrointestinal tract of a child is separately noted. In such conditions, the load on the detoxification function of the liver increases. In connection with this circumstance, the study of the functional activity of the liver in children with atopic dermatitis is of particular interest. One of its criteria is the nature of intrahepatic hemodynamics.

**AIM:** To find out the features of intrahepatic hemodynamics in the development of atopic dermatitis in children.

**MATERIALS AND METHODS:** 83 children aged 6 months to 5 years with a diagnosis of atopic dermatitis, who made up the main research group, and 33 practically healthy children of the same age, who formed a control group, were examined. The nature of heredity for allergic pathology and morbidity of the gastrointestinal tract was found out in all patients. To obtain information about the functional activity of the liver in all children, hepatic blood flow in the hepatic artery and hepatic vein was studied.

**RESULTS:** Violation of intrahepatic hemodynamics was revealed in children with atopic dermatitis. The blood flow in the hepatic artery in them was characterized by a decrease, and the blood flow in the hepatic vein was characterized by an increase in speed indicators. The detected violations of intrahepatic hemodynamics in children with atopic dermatitis are regarded by the authors of this study as a manifestation of a decrease in the functional activity of hepatocytes in conditions of increased allergenic load.

**CONCLUSIONS:** The study clearly demonstrated a violation of the functional state of hepatocytes in children suffering from atopic dermatitis, expressed in the suppression of hepatic hemodynamics. The question of the primary or secondary nature of this violation is the subject of discussion and further scientific research.

**Keywords:** children; atopic dermatitis; functional activity of the liver; intrahepatic hemodynamics.

Received: 16.02.2022

Revised: 21.03.2022

Accepted: 29.04.2022



## АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема атопического дерматита на сегодняшний день остается одной из нерешенных задач современной педиатрии и детской аллергологии. Такая ситуация обусловлена и поддерживается как сохранением высокой значимости известных групп экзоаллергенов, так и наследственной предрасположенностью к реализации сенсibilизирующих эффектов в организме ребенка [1, 2]. Необходимо отметить, что атопический дерматит существенно снижает качество жизни в связи с сопутствующим ему и нередко достаточно интенсивным кожным зудом. В ряде случаев данный патологический процесс может трансформироваться в инфицированную экзему [3, 4]. Высокая значимость изучения атопического дерматита определяется во многом также и тем, что нередко он оказывается первым этапом «атопического марша», завершающее звено которого — формирование бронхиальной астмы [5].

Рассматривая вопрос об этиопатогенетических механизмах атопического дерматита, отдельно следует отметить роль эндоаллергенов, образующихся вследствие нарушения процессов пищеварения и всасывания в желудочно-кишечном тракте ребенка [7]. Последние могут быть результатом дисбиоза кишечника, развившегося, в свою очередь, на фоне носительства патогенной микрофлоры [8, 9]. В таких условиях повышается нагрузка на печень и, в частности, на ее дезинтоксикационную функцию. В связи с указанным обстоятельством определенный интерес вызывает изучение у детей, страдающих атопическим дерматитом, функциональной активности печени. Одним из ее критериев можно считать характер внутрипеченочной гемодинамики.

*Цель* — выяснить особенности внутрипеченочной гемодинамики при развитии атопического дерматита у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной авторами данного исследования цели обследовано 83 ребенка в возрасте от 6 мес. до 5 лет с установленным диагнозом атопического дерматита, составивших основную исследуемую группу, а также 33 практически здоровых ребенка аналогичного возраста, которые составили группу контроля. Диагноз «атопический дерматит» устанавливали на основании общепринятых критериев [10]. У всех пациентов выясняли характер наследственности по аллергической патологии и патологии желудочно-кишечного тракта. С целью изучения особенностей печеночного кровотока на ультразвуковом сканере SONO-ACE6000 CMT (Medison, Южная Корея) в режиме реального вре-

мени с частотой конвексного датчика 3–7 МГц с помощью спектрального доплера у всех детей определяли значения скоростей кровотока ( $V_{\max}$ ,  $V_{\text{mean}}$ ,  $V_{\min}$ ) в печеночных артерии и вене. Кроме того, для определения количественных параметров кровотока рассчитывали следующие индексы: ИР (индекс резистентности) =  $(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}$ ; ИП (индекс пульсации) =  $(V_{\max} - V_{\min}) / V_{\text{mean}}$ ; СДИ (систолическо-диастолический индекс) =  $V_{\max} / V_{\text{mean}}$ .

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 5.5 (Stat soft). Достоверность отличий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни. Для оценки тесноты связи признаков использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции рангов Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование позволило констатировать у детей различные проявления атопического дерматита. Так, у 58,3 % пациентов отмечались папулезная сыпь на коже туловища и конечностей, сочетавшаяся у двоих детей с нейродермитом. У 41,7 % пациентов атопический дерматит проявлялся гиперемией отдельных участков кожи лица и туловища. При этом 62,5 % детей с кожной папулезной сыпью имели дисбиоз кишечника. В 89,9 % случаев у обследованных пациентов с атопическим дерматитом определялась четкая связь манифестации патологического процесса с пищевыми аллергенами, среди которых наибольшую значимость имели: коровье молоко, куриное яйцо, пшеница, морепродукты и рыба, соя, орехи.

Кроме того, у 11,1 % пациентов авторы данного исследования констатировали аллергическую реакцию на прием медикаментов (жаропонижающие средства, антибиотики). Следует отметить, что у 30,6 % детей регистрировался повторный эпизод атопического дерматита. При этом анализ тактики лечения данной группы пациентов при развитии предыдущих эпизодов показал недостаточность их обследования, что не давало возможности в ряде случаев выявить причины кожных аллергических проявлений и, соответственно, назначить адекватную терапию.

При выявлении характера наследственности обследованных детей, страдающих атопическим дерматитом, удалось обнаружить немаловажные особенности. У 61,1 % пациентов один или оба родителя страдали проявлениями атопического дерматита, в 19,4 % случаев один из родителей,

а в 16,7 % — ближайшие родственники по отцовской, либо материнской линии имели диагноз «бронхиальная астма». Кроме того, 69,4 % пациентов имели ближайших родственников с различными хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, дисбиоз кишечника, выявленный у значительного процента обследованных больных, позволяет предполагать существенную роль эндоаллергенов в генезе атопического дерматита, которые могут задавать повышенные требования к дезинтоксикационной функции печени. В то же время, с учетом установленной неблагоприятной наследственности по заболеваниям желудочно-кишечного тракта у обследованных пациентов, дезинтоксикационная функция печени может быть изначально несостоятельна.

С целью выяснения функционального состояния печени у детей с атопическим дерматитом изучена внутривенная гемодинамика. В результате установлено, что у пациентов определялось достоверное ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой контроля, снижение скоростных показателей кровотока в почечной артерии при повышении изучаемых индексов (табл. 1).

Так,  $V_{\max}$  в 43 (51,8 %) случаях в контрольной группе оказалась ниже: у мальчиков — в 22 (51,16 %) наблюдениях, у девочек — в 21 (48,84 %). У 23 (27,71 %) пациентов  $V_{\max}$  превышала контрольные значения — 13 (56,57 %) случаев у пациентов мужского пола, 10 (43,48 %) — у девочек.

Значение  $V_{\min}$  в печеночной артерии у обследованных больных было сниженным в 57 (68,61 %) случаях — у 28 (13,25 %) мальчиков и 29 (50,88 %) девочек, и повышенным по сравнению с контролем у 11 (13,25 %) пациентов — у 9 (81,82 %) мальчиков и 2 (18,8 %) девочек.

Показатель  $V_{\text{mean}}$  снижался у 42 (50,6 %) лиц с атопическим дерматитом — у 21 (50,0 %) мальчика и 21 (60,0 %) девочки, и повышался

у 23 (27,71 %) пациентов — у 13 (56,52 %) мальчиков и 10 (43,48 %) девочек.

В 68 (82,0 %) случаях [у 32 (47,0 %) мальчиков и 36 (53,0 %) девочек] определялся повышенный ИР. В 34 (40,96 %) случаях констатируется повышение ИП, по сравнению с контрольными значениями, что наблюдалось у 16 (17,0 %) мальчиков и 18 (53,0 %) девочек.

Кроме того, СДИ оказался повышенным у обследованных пациентов в 49 (59,0 %) наблюдениях [у 20 (41,0 %) лиц мужского пола, у 29 (59,0 %) — женского], снижение указанного индекса лишь в 9 (8,4 %) случаях — у 8 (89,0 %) мальчиков и 1 (11,0 %) девочки.

Скоростные показатели кровотока в печеночной вене у детей, страдающих атопическим дерматитом, по сравнению с контрольными значениями согласно результатам проведенного обследования, были достоверно повышенными, а индексы — сниженными (табл. 2).

Значение  $V_{\max}$  в печеночной вене превышало контрольные в 76 (91,0 %) случаях — у 36 (47,0 %) мальчиков и 40 (53,0 %) девочек. У 5 (6,02 %) обследованных отмечалось его снижение — у 4 (75,0 %) мальчиков и одной девочки.

Величина  $V_{\min}$  в печеночной вене у обследованных пациентов была сниженной в 12 (14,41 %) случаях — у 10 (83,0 %) мальчиков и 2 (17,0 %) девочек и повышалась по сравнению с контролем у 71 (85,6 %) пациента — у 33 (44,26 %) мальчиков и 38 (55,8 %) девочек.

Показатель  $V_{\text{mean}}$  повышался у 68 (81,9 %) пациентов с атопическим дерматитом — у 33 (44,2 %) мальчиков и 38 (55,8 %) девочек, и снижался у 12 (14,45 %) человек — 10 (83,3 %) и 2 (16,7 %) соответственно.

У 58 (69,9 %) обследованных — у 8 (44,4 %) мальчиков и 10 (35,6 %) девочек — определялось снижение ИР. Повышенным этот индекс был

Таблица 1 / Table 1

Скоростные показатели кровотока в печеночной артерии у детей с атопическим дерматитом,  $M \pm m$

Velocity parameters of blood flow in the hepatic artery in children with atopic dermatitis,  $M \pm m$

| Показатель / Indicator          | Группа / Group                                        |                                 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                 | атопический дерматит / atopic dermatitis ( $n = 83$ ) | контроль / control ( $n = 33$ ) |
| $V_{\max}$ , мм/с / mm/s        | 1003,23 $\pm$ 114,22*                                 | 1292,64 $\pm$ 110,61            |
| $V_{\min}$ , мм/с / mm/s        | 192,71 $\pm$ 32,85*                                   | 316,35 $\pm$ 27,45              |
| $V_{\text{mean}}$ , мм/с / mm/s | 633,68 $\pm$ 83,11*                                   | 824,83 $\pm$ 65,13              |
| ИР / IR                         | 0,801 $\pm$ 0,027*                                    | 0,751 $\pm$ 0,0045              |
| ИП / IP                         | 1,26 $\pm$ 0,067                                      | 1,21 $\pm$ 0,013                |

\* $p < 0,05$  — по сравнению с группой контроля. *Примечание.* ИР — индекс резистентности, ИП — индекс пульсации.

\* $p < 0.05$  — compared to the control group. *Note.* IR — resistance index, IP — pulsation index.

Таблица 2 / Table 2

Скоростные показатели кровотока в печеночной вене у детей с атопическим дерматитом,  $M \pm m$   
Velocity parameters of blood flow in the hepatic vein in children with atopic dermatitis,  $M \pm m$

| Показатель / Indicator          | Группа / Group                                        |                                 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                 | атопический дерматит / atopic dermatitis ( $n > 83$ ) | контроль / control ( $n = 33$ ) |
| $V_{\max}$ , мм/с / mm/s        | $435,77 \pm 154,2^*$                                  | $186,30 \pm 8,03$               |
| $V_{\min}$ , мм/с / mm/s        | $195,38 \pm 32,64^*$                                  | $57,47 \pm 2,50$                |
| $V_{\text{mean}}$ , мм/с / mm/s | $309,85 \pm 42,4^*$                                   | $122,63 \pm 4,94$               |
| ИР / IR                         | $0,622 \pm 0,024$                                     | $0,669 \pm 0,0068$              |
| ИП / IP                         | $0,799 \pm 0,043^*$                                   | $0,56 \pm 0,007$                |

\* $p < 0,05$  — по сравнению с группой контроля. *Примечание.* ИР — индекс резистентности, ИП — индекс пульсации.

\* $p < 0.05$  — compared to the control group. *Note.* IR — resistance index, IP — pulsation index.

у 13 (15,6 %) детей — у 3 (23,0 %) мальчиков и 10 (77,0 %) девочек.

У 2/3 пациентов констатировано снижение ИП, в сравнении с контрольными значениями, что наблюдалось у 29 (53,37 %) мальчиков и 25 (46,3 %) девочек.

СДИ повышался лишь у 7 (8,4 %) обследованных детей — у 1 (14,2 %) мальчика и 6 (85,8 %) девочек, снижение указанного индекса зарегистрировано у 54 (62,6 %) пациентов — 44 (63,5 %) и 19 (36,5 %) соответственно.

Следует отметить, что снижение скоростных показателей кровотока в печеночной артерии и повышение индексов было характерно для девочек, а повышение скорости и снижение индексов кровотока в печеночной вене — для мальчиков.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженный в результате исследования факт снижения скорости кровотока по печеночной артерии и ее увеличения по печеночной вене у детей с атопическим дерматитом может найти свое объяснение в формировании венозных коллатералей как компенсаторного механизма в условиях нарушенной внутрипеченочной гемодинамики. Кроме того, установленная закономерность объясняется действием закона гидродинамики Бернулли [6]. Согласно последнему, имеет место обратно пропорциональная связь между скоростью продвижения жидкости и ее давлением. Следовательно, снижение скорости кровотока в печеночной артерии обратно пропорционально повышению давления крови в ней. В то же время повышение скоростных показателей кровотока в одноименной вене способствует пропорциональному снижению венозного давления.

Таким образом, у детей, страдающих атопическим дерматитом, имеет место угнетение печеночной гемодинамики, обусловленное, возможно,

угнетением желчевыделения, связанного, в свою очередь, со снижением функциональной активности гепатоцитов в условиях повышенной аллергенной нагрузки. Кроме того, в развитии печеночных гемодинамических расстройств нельзя исключить также и роль ангиопатии печеночных артерий и вен, что требует дальнейшего изучения.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с атопическим дерматитом имеет место нарушение внутрипеченочной гемодинамики.

2. Кровоток в печеночной артерии у детей с атопическим дерматитом характеризуется снижением скоростных показателей.

3. Кровоток в печеночной вене у детей с атопическим дерматитом характеризуется повышением скоростных показателей.

4. Нарушение внутрипеченочной гемодинамики у детей с атопическим дерматитом следует расценивать как проявление снижения функциональной активности гепатоцитов в условиях повышенной аллергенной нагрузки

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение этиопатогенетических механизмов атопического дерматита у детей во многом связано с выявлением различных аспектов функционирования желудочно-кишечного тракта. Важнейшая роль в данном функционировании отводится печени. Проведенное исследование наглядно продемонстрировало нарушение функционального состояния гепатоцитов у детей, страдающих атопическим дерматитом, выражающееся в угнетении печеночной гемодинамики. Последнее обстоятельство позволяет предположить определенную роль эндоаллергенов, образующихся в результате нарушения процессов пищеварения, формирующихся, в свою очередь, из-за снижения функциональной активности печени, в поддержании атопии. Изначаль-

но расстройство печеночной гемодинамики могло возникнуть как следствие ангиопатии печеночных артерий и вен, либо как результат субклинического патологического процесса в печени. Вместе с тем отсутствие клинических проявлений таких процессов позволяет с наибольшей долей вероятности говорить о первоначальной запускаяющей роли в цепи патогенетических реакций именно атопии, приводящей к изначальной повышенной аллергенной нагрузке на организм ребенка и, в частности, на гепатоциты и дальнейшему образованию уже эндоаллергенов из-за снижения функциональной активности печени и формированию таким образом порочного круга. Выяснение данных дискуссионных вопросов является предметом дальнейших научных изысканий.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад распределен следующим образом: В.Н. Буряк — 52 %; Т.И. Антонова, М.В. Дудко, К.К. Шепеленко, И.В. Малышева — по 12 %.

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

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

### ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The largest contribution is distributed as follows: V.N. Buryak — 52%, T.I. Antonova, M.V. Dudko, K.K. Shepelenko, I.V. Malysheva — by 12%.

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: Союз педиатров России. 2-е изд., испр. и доп. Москва: Союз педиатров России, 2018. 492 с.
2. Бельмер С.В., Корниенко Е.А. Органы пищеварения как мишень аллергического процесса // Практика педиатра. 2019. № 2. С. 66–73.
3. Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации. Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2016. 60 с.
4. Ксензова Л.Д. Атопический марш. Риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018. № 4. С. 25–29.
5. Лагутина С.Н., Чижков П.А., Лущик М.В., Макеева А.В. Аллергические реакции как основная проблема в современной медицине // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 4–4. С. 614–617.
6. Ландсберг Г.С. Элементарный учебник физики. Москва: Наука, 1973. 655 с.
7. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов // Вестник дерматологии и венерологии. 2018. Т. 94, № 2. С. 78–83. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83
8. Giuffrè M., Campigotto M., Campisciano G., et al. A story of liver and gut microbes: How does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2020. Vol. 318, No. 5. P. G889–G906. DOI: 10.1152/ajpgi.00161.2019
9. Mernelius S., Carlsson E., Henricson J., et al. *Staphylococcus aureus* colonization related to severity of hand eczema // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016. Vol. 35. P. 1355–1361. DOI: 10.1007/s10096-016-2672-2
10. Stalder J.-F., Fluhr J.W., Foster T., et al. The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication // J Dermatol Treat. 2019. Vol. 30, No. 4. P. 357–364. DOI: 10.1080/09546634.2018.1516030

### REFERENCES

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM. *Allergologiya i immunologiya: Soyuz pediatrov Rossii. 2-e izd., ispr. i dop.* Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2018. 492 p. (In Russ.)
2. Bel'mer SV, Kornienko EA. Organy pishchevareniya kak mishen' allergicheskogo protsessa. *Praktika pediatria*. 2019;(2):66–73. (In Russ.)
3. Soyuz pediatrov Rossii, Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov, Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. *Atopicheskii dermatit u detei: klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF, 2016. 60 p. (In Russ.)
4. Ksenzova LD. Atopic march. Risk of developing of allergic rinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2018;(4):25–29. (In Russ.)



5. Lagutina SN, Chizhkov PA, Lushchik MV, Makeeva AV. Allergic reactions as one of the main problems of modern medicine. *Mezhdunarodnyi studentcheskii nauchnyi vestnik*. 2018;(4-4):614–617. (In Russ.)
6. Landsberg GS. *Ehlementarnyi uchebnik fiziki*. Moscow: Nauka, 1973. 655 p. (In Russ.)
7. Samtsov AV, Khairutdinov VR, Belousova IE. Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2018;94(2):78–83. (In Russ.) DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83
8. Giuffrè M, Campigotto M, Campisciano G, et al. A story of liver and gut microbes: How does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;318(5): G889–G906. DOI: 10.1152/ajpgi.00161.2019
9. Mernelius S, Carlsson E, Henricson J, et al. *Staphylococcus aureus* colonization related to severity of hand eczema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35: 1355–1361. DOI: 10.1007/s10096-016-2672-2
10. Stalder J-F, Fluhr JW, Foster T, et al. The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication. *J Dermatol Treat*. 2019;30(4):357–364. DOI: 10.1080/09546634.2018.1516030

## ◆ Информация об авторах

Владимир Николаевич Буряк — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии и детской кардиологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vladimir.buryak@inbox.ru

Татьяна Ивановна Антонова — канд. мед. наук. Центр восстановительного лечения детей с аллергологическими заболеваниями, Детская городская поликлиника № 35 Московского района, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: antian@bk.ru

\*Мария Вячеславовна Дудко — врач — аллерголог-иммунолог. Центр восстановительного лечения детей с аллергологическими заболеваниями, Детская городская поликлиника № 35 Московского района, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: maria.dudko17@gmail.com

Кирилл Кириллович Шепеленко — врач — аллерголог-иммунолог. Центр восстановительного лечения детей с аллергологическими заболеваниями, Детская городская поликлиника № 35 Московского района, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: shess08@inbox.ru

Инна Владимировна Малышева — врач — аллерголог-иммунолог. Центр восстановительного лечения детей с аллергологическими заболеваниями, Детская городская поликлиника № 35 Московского района, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: inness6996@yandex.ru

## ◆ Information about the authors

Vladimir N. Buryak — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vladimir.buryak@inbox.ru

Tatyana I. Antonova — MD, PhD. Center for rehabilitation treatment of children with allergic diseases, Children's City Clinic No. 35 of the Moscow District, Saint Petersburg, Russia. E-mail: antian@bk.ru

\*Maria V. Dudko — allergist-immunologist. Center for rehabilitation treatment of children with allergic diseases, Children's City Clinic No. 35 of the Moscow District, Saint Petersburg, Russia. E-mail: maria.dudko17@gmail.com

Kirill K. Shepelenko — allergist-immunologist. Center for rehabilitation treatment of children with allergic diseases, Children's City Clinic No. 35 of the Moscow District, Saint Petersburg, Russia. E-mail: maria.dudko17@gmail.com

Inna V. Malysheva — allergist-immunologist. Center for rehabilitation treatment of children with allergic diseases, Children's City Clinic No. 35 of the Moscow District, Saint Petersburg, Russia. E-mail: inness6996@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13243-48>

Научная статья

## СОСТОЯНИЕ КРОВОТОКА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© В.Г. Арсентьев<sup>1</sup>, С.Б. Калядин<sup>1</sup>, Ж.Н. Терентьева<sup>1</sup>, М.А. Пахомова<sup>2</sup><sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Арсентьев В.Г., Калядин С.Б., Терентьева Ж.Н., Пахомова М.А. Состояние кровотока магистральных артерий головы у детей с нейроциркуляторной дисфункцией и дисплазией соединительной ткани // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 43–48. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13243-48>

**Актуальность.** Статья посвящена исследованию взаимосвязи дисплазии соединительной ткани и нейроциркуляторной дисфункции. Их объединяет системность и полиорганность жалоб и нарушений. Частота встречаемости нейроциркуляторной дисфункции при дисплазии соединительной ткани зависит от степени выраженности фенотипических признаков и составляет 23,5–31,1 %.

**Цель** — сопоставление результатов дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга с данными нейросонографии, рентгенографии шейного отдела позвоночника у детей с признаками нейроциркуляторной дисфункции и дисплазии соединительной ткани.

**Материалы и методы.** Методом дуплексного сканирования проведено исследование магистральных сосудов шеи, обеспечивающих кровоснабжение головного мозга (общих и внутренних сонных, позвоночных артерий) у 240 детей, госпитализированных по поводу функциональных заболеваний.

**Результаты.** Установлено наличие диагностически значимых изменений шейного отдела позвоночника у 111 детей (46,3 %): гипоплазия позвонков СI или СII с краниальными подвывихами, нестабильность шейного отдела, юношеский остеохондроз. У детей с диагнозом нейроциркуляторной дисфункции без признаков дисплазии соединительной ткани преобладали нарушения в виде асимметрии кровотока по ходу всей позвоночной артерии. У пациентов с выраженными признаками дисплазии соединительной ткани чаще встречались особенности строения шейного отдела позвоночника (гипоплазия позвонков СI или СII с краниальными подвывихами, нестабильность, юношеский остеохондроз) и нарушения кровотока магистральных артерий.

**Выводы.** По данным дуплексного сканирования магистральных артерий шеи достоверно чаще встречаются нарушения в виде гемодинамически значимой асимметрии кровотока по позвоночным артериям на разных уровнях. У пациентов с выраженными признаками дисплазии соединительной ткани значимо чаще выявляются особенности строения шейного отдела позвоночника и нарушения кровотока магистральных артерий шеи. Наличие дисплазии соединительной ткани может быть одной из причин вышеуказанных нарушений.

**Ключевые слова:** нейроциркуляторная дисфункция; дисплазия соединительной ткани; шейный отдел позвоночника; доплерография сосудов.

Поступила: 10.02.2022

Одобрена: 23.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13243-48>  
Research Article

## THE STATE OF BLOOD FLOW OF THE MAIN ARTERIES OF THE HEAD IN CHILDREN WITH NEUROCIRCULATORY DYSFUNCTION AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

© Vadim G. Arsentev<sup>1</sup>, Sergey B. Kalyadin<sup>1</sup>, Janna N. Terenteva<sup>1</sup>, Mariya A. Pakhomova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Arsentev VG, Kalyadin SB, Terenteva JN, Pakhomova MA. The state of blood flow of the main arteries of the head in children with neurocirculatory dysfunction and connective tissue dysplasia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):43-48.  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13243-48>

**BACKGROUND:** The article studies the relationship between connective tissue dysplasia and neurocirculatory dysfunction. They are united by a systematic and multi-organ nature of complaints and violations. The frequency of occurrence of neurocirculatory dysfunction in connective tissue dysplasia depends on the severity of phenotypic signs and is 23.5–31.1%.

**AIM:** The aim of this study is to evaluate the significance of the method of duplex scanning of the main cerebral vessels, as well as to evaluate the relationship of the obtained parameters with the data of neurosonography, radiography of the cervical spine in children with signs of neurocirculatory dysfunction and connective tissue dysplasia.

**MATERIALS AND METHODS:** The duplex scanning method was used to study the main vessels of the neck that provide blood supply to the brain: common and internal carotid, vertebral arteries in 240 children hospitalized for somatic various diseases.

**RESULTS:** The presence of diagnostically significant changes in the cervical spine was found in 111 of them (46.3%): hypoplasia of the C1 or C2 vertebrae with cranial subluxations, instability of the cervical spine, and juvenile osteochondrosis. In children diagnosed with neurocirculatory dysfunction without signs of connective tissue dysplasia, disturbances in the form of asymmetry of blood flow along the entire vertebral artery prevail in comparison with the comparison group. In patients with more pronounced signs of connective tissue dysplasia, structural features of the cervical spine (hypoplasia of the C1 or C2 vertebrae with cranial subluxations, instability, juvenile osteochondrosis) and impaired blood flow of the main arteries are significantly more common.

**CONCLUSIONS:** According to the data of duplex scanning of the main arteries of the neck, disorders in the form of hemodynamically significant asymmetry of blood flow in the vertebral arteries at different levels are significantly more common. In patients with pronounced signs of connective tissue dysplasia, structural features of the cervical spine and impaired blood flow of the main arteries of the neck are significantly more common. The presence of connective tissue dysplasia may be one of the causes of the above disorders.

**Keywords:** neurocirculatory dysfunction; connective tissue dysplasia; cervical spine; vascular dopplerography.

Received: 10.02.2022

Revised: 23.03.2022

Accepted: 29.04.2022

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Нейроциркуляторная дисфункция (НЦД) — функциональное нарушение органов и систем организма, возникающее в результате расстройства адекватного взаимодействия процессов нервной регуляции [8].

Выделяют три уровня регуляции и взаимодействия по принципу обратной связи:

- надсегментарный уровень (лимбико-ретикулярный комплекс и кора головного мозга);
- сегментарный уровень (ядра, волокна, рецепторы соматической и вегетативной нервных систем), взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов вегетативного отдела нервной системы;
- подсегментарный уровень (органы и системы органов, тканевой обмен веществ, субклеточные образования, молекулярные взаимодействия и др.).

Такая сложность организации регуляции определяет многообразие этиологических факторов и соответственно приводит к полиорганности нарушений и жалоб.

Одной из причин НЦД могут быть резидуально-органические поражения центральной нервной системы:

- последствия перинатальных повреждений головного и спинного мозга;
- последствия травм, инфекций или токсикозов в постнатальном периоде;
- изменения шейного и других отделов позвоночника (нередко на фоне дисплазии соединительной ткани) [8].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — гетерогенная группа заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе внешних и висцеральных признаков [3]. НЦД и ДСТ объединяет системность и полиорганность жалоб и нарушений. Частота встречаемости НЦД в качестве основного диагноза при ДСТ зависит от степени выраженности признаков и составляет 23,5–31,1 % [3].

При подозрении на резидуально-органическое поражение центральной нервной системы проводят следующие исследования: нейросонографию, доплерографию сосудов головного мозга, рентгенографию черепа, магнитно-резонансную или компьютерную томографию головного мозга, осмотр офтальмолога.

При вертебральных нарушениях наиболее тщательно исследуют шейный отдел позвоночника (ШОП) с использованием: доплерографии сосудов шеи, рентгенографии ШОП с функциональными пробами на сгибание и разгибание голо-

вы [1, 2, 4–6]. При пароксизмальном течении НЦД проводят нейрофизиологические исследования, например электроэнцефалографию.

Метод дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга сочетает в себе визуализацию сосуда и изучение показателей кровотока (систолической скорости, средней скорости, резистивный и пульсативный индексы) [2–7].

*Цель данного исследования* — сопоставление результатов дуплексного сканирования магистральных сосудов головного мозга с данными нейросонографии, рентгенографии шейного отдела позвоночника у детей с признаками нейроциркуляторной дисфункции и дисплазии соединительной ткани.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом дуплексного сканирования проведено исследование магистральных артерий шеи, обеспечивающих кровоснабжение головного мозга — общих сонных (ОСА), внутренних сонных (ВСА), позвоночных (ПА) — у 240 детей, госпитализированных по поводу функциональных заболеваний. Установлено наличие диагностически значимых изменений у 111 детей (46,3 %): по ПА —  $39,6 \pm 3,2$  % (здесь и далее  $M \pm m$ ), ВСА —  $5,0 \pm 1,4$  %, ПА и ВСА одновременно —  $1,3 \pm 0,7$  %, ОСА — 0,4 %. Достоверно преобладают значимые изменения в кровотоке ПА ( $p < 0,05$ ). Они выявлены у 95 детей в виде гемодинамически значимой асимметрии кровотока — 92,6 %, гипоплазии ПА в сочетании с асимметрией кровотока — 7,4 %. Статистически значимых различий по полу не выявлено.

Далее проведен сравнительный анализ изменений у 79 детей с диагнозом НЦД без ДСТ и у 31 ребенка без признаков НЦД (группа сравнения). Нарушения кровотока по ПА выявлены у 47 детей ( $59,5 \pm 5,5$  %) с НЦД, у 11 детей ( $35,5 \pm 8,6$  %) в группе сравнения, что показывает значимое преобладание выявляемых нарушений у детей с НЦД в 1,8 раза ( $\chi^2 = 9,68$ ,  $p < 0,005$ ). Нарушения кровотока по ПА встречаются в виде: гемодинамически значимой асимметрии кровотока по ходу всего сосуда, в устье, субкраниально, снижение скорости кровотока по ходу ПА, гипоплазии артерии с асимметрией кровотока. У детей с НЦД существенно преобладает гемодинамически значимая асимметрия кровотока по ходу всей ПА —  $51,1 \pm 7,3$  %. У детей в группе сравнения преобладает гемодинамически значимая асимметрия кровотока по ПА субкраниально —  $54,5 \pm 8,9$  %.

Проведено сопоставление результатов дуплексного сканирования и данных других методов исследования состояния центральной нервной системы и вегетативного отдела нервной системы.



Нейросонографию (НСГ) широко используют для диагностики патологических изменений головного мозга у детей. Проанализированы результаты обследования 51 ребенка с НЦД в возрасте от 5 до 16 лет. Резидуально-органические изменения головного мозга выявлены у 20 детей (39,3 %) в виде дилатации боковых желудочков. Значимо чаще в данной группе отягощен акушерский анамнез и имела патология периода родов и новорожденности ( $63,2 \pm 11,4$  %) по сравнению с группой с нормальной НСГ ( $22,6 \pm 7,5$  %).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения кровотока магистральных артерий шеи выявляли в группе с резидуально-органическими изменениями у 14 детей ( $70,0 \pm 10,5$  %). Достоверных различий с группой детей, у которых НСГ без особенностей, не установлено ( $67,7 \pm 8,4$  %). Основные нарушения кровотока магистральных артерий шеи в обеих группах выявлены в виде гемодинамически значимой асимметрии кровотока по ПА  $64,3 \pm 13,3$  и  $76,2 \pm 9,5$  %, по ВСА  $21,4 \pm 11,4$  и  $9,5 \pm 6,5$  % соответственно. Остальные нарушения кровотока встречались в виде асимметрии одновременно по нескольким сосудам. Таким образом, различий в состоянии кровотока у детей с диагнозом НЦД в зависимости от резидуально-органических изменений головного мозга не выявлено.

В настоящее время уделяется большое внимание состоянию ШОП у детей с НЦД [7]. Анатомические изменения позвоночника принято обозначать термином «краниовертебральная патология» [4]. Проанализированы результаты обследования 47 детей в возрасте от 5 до 17 лет с диагнозом НЦД — 1-я группа, и 16 детей без признаков НЦД — 2-я группа.

Изменения позвоночника по данным рентгенологического исследования выявлены у  $70,2 \pm 6,7$  % пациентов 1-й группы и  $68,8 \pm 1,9$  % пациентов 2-й группы. Они представлены в 48,5 % случаев гипоплазиями позвонков С1 и С2 с краниальными подвывихами, в 27,3 % — признаками нестабильности ШОП, в 18,2 % — признаками юношеского остеохондроза у детей с НЦД. Достоверных различий со 2-й группой не выявлено.

Нарушения кровотока магистральных артерий шеи выявляли в 1-й группе у  $72,2 \pm 7,5$  % обследованных, во 2-й группе — у  $56,3 \pm 12,8$  %. У детей с НЦД нарушения кровотока магистральных артерий шеи представлены гемодинамически значимой асимметрией кровотока по ПА в 72,2 % случаев, гемодинамически значимой асимметрией кровотока по ВСА в 13,9 % случаев. Остальные нарушения

кровотока встречались в виде асимметрии одновременно по нескольким сосудам. Достоверных различий со 2-й группой не выявлено.

В обеих группах преобладали пациенты, у которых имелись патологические изменения позвоночника в сочетании с нарушениями кровотока магистральных артерий шеи,  $48,9 \pm 7,3$  и  $56,3 \pm 12,8$  % соответственно. Разница состояла в наличии в 1-й группе пациентов, у которых имелись гемодинамически значимые нарушения кровотока магистральных артерий головного мозга (у  $21,3 \pm 6,0$  % обследованных) без изменений ШОП, при отсутствии таковых во 2-й группе. Данный факт можно объяснить нарушениями вегетативной регуляции при НЦД.

В настоящее время уделяется большое внимание особенностям течения заболеваний в зависимости от наличия у пациентов признаков ДСТ и взаимосвязи последних с НЦД. У 31 ребенка, находившегося на обследовании в клинике с диагнозами «НЦД» и «бронхиальная астма», проведены исследования на наличие признаков ДСТ, рентгенография ШОП, НСГ, дуплексное сканирование магистральных артерий шеи. Признаки ДСТ оценивались в баллах [3]. По количеству баллов выделены три группы: I — до 20 баллов (с нормальными показателями) — 6 (19,4 %) пациентов, II — от 20 до 30 баллов (повышенная диспластическая стигматизация) — 9 (29,0 %), III — более 30 баллов (с диагностически значимыми показателями) — 16 (51,6 %) детей. Изменения ШОП выявлены в виде гипоплазии позвонков С1 или С2 с краниальными подвывихами, нестабильности ШОП, юношеского остеохондроза. В I группе преобладания изменений в ШОП не выявлено. Во II и III группах достоверно чаще происходят изменения в ШОП —  $28,0 \pm 9,2$  и  $36,0 \pm 9,8$  % соответственно. Резидуально-органические изменения головного мозга по данным НСГ выявлялись в виде дилатации боковых желудочков. В I группе различий в частоте встречаемости нормальных и патологических показателей не выявлено. Во II и III группах достоверно реже выявлялись резидуально-органические изменения головного мозга —  $6,9 \pm 4,8$  и  $13,9 \pm 6,5$  % соответственно.

## ВЫВОДЫ

1. По данным дуплексного сканирования магистральных артерий шеи достоверно у детей с функциональной патологией чаще встречаются нарушения в виде гемодинамически значимой асимметрии кровотока по позвоночным артериям на разных уровнях.

2. У детей с диагнозом нейроциркуляторная дисфункция преобладает гемодинамически значимая асимметрия кровотока по ходу всей позвоночной артерии в сравнении с детьми без признаков нейроциркуляторной дисфункции.

3. Резидуально-органические изменения головного мозга у детей с нейроциркуляторной дисфункцией могут быть связаны с неблагоприятным течением родов и патологией периода новорожденности.

4. Методом дуплексного сканирования магистральных сосудов головы не выявлено различий в состоянии кровотока у детей с диагнозом «нейроциркуляторная дисфункция» в зависимости от резидуально-органических изменений головного мозга.

5. Гемодинамически значимая асимметрия кровотока магистральных артерий шеи у детей с нейроциркуляторной дисфункцией может быть связана как с патологическими изменениями шейного отдела позвоночника, так и с нарушениями вегетативной регуляции сосудов.

6. У пациентов с более выраженными признаками дисплазии соединительной ткани чаще встречаются особенности строения шейного отдела позвоночника и нарушения кровотока магистральных артерий шеи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с диагнозом нейроциркуляторной дисфункции без признаков дисплазии соединительной ткани преобладали нарушения в виде асимметрии кровотока по ходу всей позвоночной артерии. У пациентов с выраженными признаками дисплазии соединительной ткани чаще встречались особенности строения шейного отдела позвоночника (гипоплазия позвонков С1 или С2 с краниальными подвывихами, нестабильность, юношеский остеохондроз) и нарушения кровотока магистральных артерий.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisi-

tion, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С., и др. Дисплазия соединительной ткани – конституциональная основа полиорганных нарушений у детей. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы / под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, А.Н. Семячкиной. Москва; Тверь; Санкт-Петербург: ПРЭ 100, 2010. С. 335–341.
2. Арсентьев В.Г., Волошина Е.А., Калядин С.Б., и др. Диагностическая ценность ультрасонографического исследования при функциональной головной и абдоминальной боли у подростков с позиций доказательной медицины // Детская больница. 2014. № 2. С. 22–28.
3. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей. 2-е изд. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. 239 с.
4. Баринов Г.А., Андрианов В.Л., Райе Р.Э., Садофьева В.И. Заболевания и повреждения позвоночника у детей и подростков. Ленинград: Медицина, 1982.
5. Бек Э., ван Рейн Р. Ультразвуковая диагностика у детей / под ред. М.И. Пыкова, А.Ю. Фатеевой; пер. с англ. В.Ю. Халатова. Москва: МЕДпресс-информ, 2020. С. 48–191.
6. Детская ультразвуковая диагностика / под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. Москва: Видар, 2001. 612 с.
7. Калядин С.Б., Арзуманова Т.И. Состояние кровотока магистральных артерий шеи в зависимости от патологических изменений шейного отдела позвоночника у детей с нейроциркуляторной дисфункцией // Материалы конференции «Педиатрия: из XIX в XXI век». Санкт-Петербург: ВМедА, 2005. 85 с.
8. Середа Ю.В., Шабалов Н.П. Нейроциркуляторная дисфункция. Детские болезни. 9-е изд. В 2 т. Т. 2 / под ред. Н.П. Шабалова Санкт-Петербург: Питер, 2021. С. 684–710.

## REFERENCES

1. Arsentiev VG, Aseev MV, Baranov VS, et al. Displaziya soedinitelnoi tkani – konstitutsional'naya osnova poliorgannykh narushenii u detei. Gnusaev SF, Ka-

- durina TI, Semyachkina AN, editors. *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani. Dostizheniya i perspektivy*. Moscow; Tver; Saint Petersburg: PRE100, 2010. P. 335–341. (In Russ.)
2. Arsentiev VG, Voloshina EA, Kalyadin SB, et al. Diagnostic value of ultrasonographic examination for functional head ache and abdominal ache in the adolescents from the perspective of evidence-based medicine. *Detskaya bolnitsa*. 2014;(2):22–28. (In Russ.)
  3. Arsentiev VG, Baranov VS, Shabalov NP. *Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noi tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannoi patologii u detei. 2-e izd.* Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. 239 p. (In Russ.)
  4. Barinov GA, Andrianov VL, Raie REh, Sadofeva VI. *Zabolevaniya i povrezhdeniya pozvonochnika u detei i подростков*. Leningrad: Meditsina, 1982. (In Russ.)
  5. Bek Eh, van Rein R. *Ultrazvukovaya diagnostika u detei*. Pykov MI, Fateeva AYU, editors. Khalatov VYu, translate. Moscow: MEDpress-inform, 2020. P. 48–191. (In Russ.)
  6. Pykov MI, Vatolin KV, editors. *Detskaya ultrazvukovaya diagnostika*. Moscow: Vidar, 2001. 612 p. (In Russ.)
  7. Kalyadin SB, Arzumanova TI. Sostoyanie krovotoka magistralnykh arterii shei v zavisimosti ot patologicheskikh izmenenii sheinogo otdela pozvonochnika u detei s neirotsirkulyatornoi disfunktsiei. Proceeding of the conference “*Pediatrica: iz XIX v XXI vek*”. Saint Petersburg: VMeDA, 2005. 85 p. (In Russ.)
  8. Sereda YuV, Shabalov NP. Neirotsirkulyatornaya disfunktsiya. Shabalov NP, editor. *Detskie bolezni. 9-e izd. V 2 t. Vol. 2*. Saint Petersburg: Piter, 2021. P. 684–710. (In Russ.)

## ◆ Информация об авторах

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

Сергей Борисович Калядин — канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s.kaliadin@yandex.ru

Жанна Николаевна Терентьева — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: zhanna-ter@mail.ru

Мария Александровна Пахомова — старший научный сотрудник научно-исследовательского центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: scrcenter@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Information about the authors

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

Sergey B. Kalyadin — MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Children's Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.kaliadin@yandex.ru

Janna N. Terenteva — MD, PhD, Senior lecturer of the Department of Children's Diseases. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zhanna-ter@mail.ru.

Mariya A. Pakhomova — Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: scrcenter@mail.ru



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>

Обзорная статья

## ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ПЕРВИЧНУЮ ГЛИОБЛАСТОМУ

© С.С. Скляр<sup>1,2</sup>, А.П. Трашков<sup>2</sup>, М.В. Мацко<sup>3,4,5</sup>, Б.И. Сафаров<sup>1</sup>, А.Г. Васильев<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Россия;

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., Сафаров Б.И., Васильев А.Г. Иммунный ответ на первичную глиобластому // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 49–60. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>

Иммунотерапия – перспективный и стремительно развивающийся метод лечения пациентов с онкологической патологией. Учитывая продемонстрированную эффективность в терапии солидных опухолей, а также низкие показатели выживаемости и отсутствие значимого эффекта при стандартном лечении большинства пациентов с глиобластомами, целесообразно обсудить возможность применения иммунотерапии при глиомах головного мозга. Для решения данной задачи необходимо учитывать особенности взаимодействия иммунной системы с новообразованиями этой группы. В обзоре литературы проанализированы современные представления о взаимодействии иммунитета с глиобластомой. Особое внимание уделено механизмам ускользания опухоли от иммунного ответа и подавления этой группой опухолей функциональной активности эффекторов иммунной системы. Представлены существующие на сегодняшний день иммунотерапевтические подходы в лечении пациентов с глиобластомой. Взаимодействие глиобластомы с иммунной системой на всех этапах опухолевого роста – сложный процесс. В ходе иммунотерапии этой патологии целесообразно учитывать механизмы, используемые опухолевыми клетками для уклонения от иммунного ответа и его подавления. Однако в настоящее время клинические испытания данного вида терапии оказались не столь успешными, как ожидалось. Дальнейшее детальное изучение механизмов иммунной резистентности и уклонения от иммунного ответа глиобластомы должно способствовать разработке более эффективной тактики иммунотерапии.

**Ключевые слова:** глиобластома; «цикл иммунитета к опухоли»; иммунотерапия.

Поступила: 18.02.2022

Одобрена: 17.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>  
Review Article

## IMMUNE RESPONSE TO PRIMARY GLIOBLASTOMA

© Sofia S. Sklyar<sup>1,2</sup>, Alexander P. Trashkov<sup>2</sup>, Marina V. Matsko<sup>3,4,5</sup>, Bobir I. Safarov<sup>1</sup>, Andrei G. Vasiliev<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Polenov Russian Neurosurgical Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Clinical Scientific-Practical Center of oncology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, Safarov BI, Vasiliev AG. Immune response to primary glioblastoma. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):49-60. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13249-60>

Immunotherapy is a promising and rapidly developing method of therapy patients with different oncological pathology. Considering the demonstrated efficacy in the treatment of patients with some solid tumors, as well as low survival rates and the absence of a significant effect in the standard treatment of most patients with glioblastomas, the question of the use of immunotherapy for malignant gliomas of the brain was raised. However, to decision this problem, it is necessary to consider the interaction of the immune system with tumors of this group. The modern view of the interaction of immunity and glioblastoma is presented. Special attention is paid to the mechanisms of tumor escape and suppression of the functional activity of immune system. The current immunotherapeutic approaches in the treatment of patients with glioblastoma are presented. Interaction of glioblastoma with immune system at all the stages of tumor growth is a complex process. While planning the immunotherapy of this pathology it's necessary to take into consideration all mechanisms used by the tumor cells to avoid the immune response and suppress it. However, the clinical studies of this type of therapy proved to be less successful than expected. Further detailed studies of immune-resistance and escape of glioblastoma must contribute to working out more effective immunotherapy tactics.

**Keywords:** glioblastoma; cycle immunity to glioblastoma; immunotherapy.

Received: 18.02.2022

Revised: 17.03.2022

Accepted: 29.04.2022

Лечение пациентов с глиобластомой, самой распространенной и злокачественной опухолью центральной нервной системы (ЦНС), остается наиболее актуальной проблемой в нейроонкологии уже не одно десятилетие. К сожалению, стандартное лечение, включающее максимально безопасную хирургическую резекцию с использованием новейшей техники, лучевую терапию на современном оборудовании и химиотерапию темозоломидом, препаратом, разработанным специально для лечения пациентов со злокачественными астроцитомами, позволило пока добиться лишь пятипроцентной пятилетней выживаемости [29, 32].

За последние 20 лет были сделаны важные открытия в исследовании патофизиологии глиобластомы [20, 26, 43]. Отсутствие значимого прогресса в таргетной терапии этой опухоли объясняется несколькими причинами: во-первых, это нехватка эффективных терапевтических агентов, свободно пересекающих гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), во-вторых, избыточно большое число сигнальных путей в глиобластоме, внутриопухолевая гетерогенность, объясняющая отсутствие «легких» мишеней, а также быстрая эволюция опухоли под действием различных эндо- и экзогенных факторов [6, 16, 25, 43].

Иммунотерапия — новое перспективное направление в онкологии, в основе которого лежит идея реновации и активации универсальных естественных механизмов иммунной системы пациента. Дан-

ный терапевтический подход уже подтвердил свою эффективность в лечении пациентов с различными солидными опухолями [3, 18]. Обнадеживающие результаты клинических исследований применения чек-пойнт-ингибиторов при метастатическом поражении головного мозга у пациентов с меланомой и немелкоклеточным раком легкого являются патогенетическим обоснованием целесообразности изучения данного вида терапии злокачественных gliом [19, 39].

До недавнего времени ЦНС рассматривали как иммунологически абсолютно привилегированную систему. По мере изучения головного мозга данная концепция подверглась критическому переосмыслению. На сегодняшний день уже определена роль макрофагов и микроглии в иммунном ответе на антигены, выделены инфильтрирующие опухоль мозга лимфоциты, сейчас продолжается изучение иммуносупрессивных механизмов в этой области, также были обнаружены лимфатические сосуды в ЦНС [5, 17, 23]. Несомненно, функционирование иммунной системы при первичном опухолевом поражении головного мозга имеет свои особенности, и изучение этого процесса представляет значительный научный и практический интерес.

Согласно предложенной в 2013 г. концепции «цикл иммунитета к опухоли», активация иммунной системы начинается с захвата опухолевого антигена дендритными клетками (рис. 1) [14].

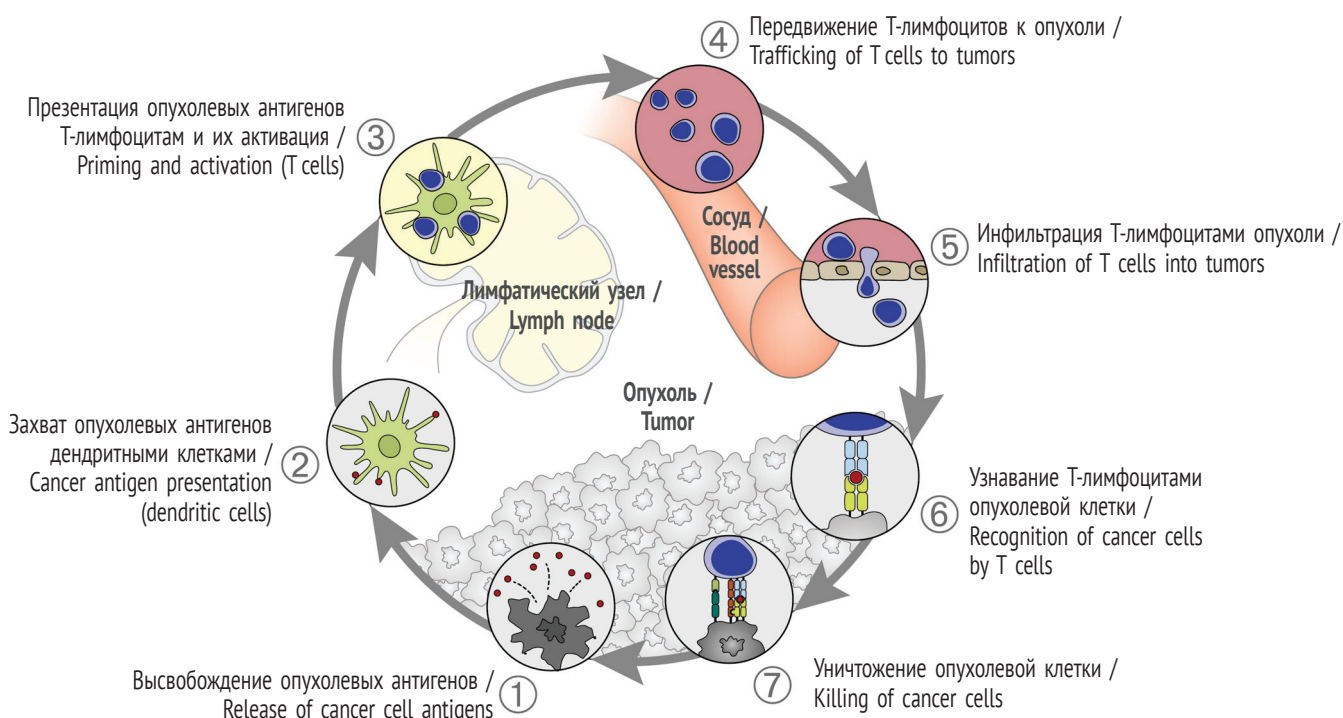


Рис. 1. Цикл иммунитета к опухоли [14]

Fig. 1. Cancer-Immunity Cycle [14]

На экспериментальных моделях с использованием животных было подтверждено наличие небольшого количества дендритных клеток в сосудистых сплетениях и мозговых оболочках ЦНС [40]. Где именно происходит захват опухолевых антигенов дендритными клетками при глиобластоме до сих пор неизвестно. Одно из наиболее вероятных предположений заключается в том, что данный процесс реализуется вне ложа опухоли [28]. На сегодняшний день выделено несколько потенциальных путей дренажа антигенпрезентирующих клеток и антигенов в шейные лимфатические узлы. Интерстициальная жидкость с антигенами может попадать в лимфатическую систему через артериальные интрамуральные периваскулярные пространства [12]. Альтернативным является дренаж через периваскулярное пространство, окружающее посткапиллярные вены, сообщаемое с субарахноидальным пространством. Вполне возможно, что и этап захвата дендритными клетками антигена происходит в субарахноидальном пространстве. Ликвор оттекает через *lamina cribrosa* решетчатой кости в слизистую оболочку носа или через недавно обнаруженные околососудные синусовые дуральные лимфатические узлы [5, 28, 35]. Сообщение между интерстициальной жидкостью и ликвором строго ограничено лимфатической системой, роль которой в данном процессе до конца неизвестна. Захват антигенов осуществляется не только дендритными клетками. Микроглия признана антигенпрезентирующими клетками ЦНС [24]. Кроме того, опухоль может разрушить ГЭБ, что увеличивает проникновение иммунных клеток в микроокружение глиобластомы.

Следующий этап происходит в лимфатических узлах и заключается в презентации опухолевых антигенов антигенпрезентирующими клетками Т-лимфоцитам с их последующей активацией. Парадоксально, но при интракраниальных опухолях, в том числе при глиобластоме, отмечается лимфопения, вызванная изоляцией лимфоцитов в лимфатической системе вследствие потери поверхностного рецептора S1P1 (сфингозин-1-фосфатный рецептор 1) [24]. Почему только внутричерепные опухоли вызывают этот дефект в работе иммунной системы, и с помощью какого механизма он реализуется пока неясно. И все же, определенная часть активированных лимфоцитов покидает лимфатические узлы и мигрирует по кровеносному руслу. Следует отметить, что лимфопению также могут вызвать используемые в лечении пациентов с глиобластомами препараты темозоломид и дексаметазон.

Уникальность иммунной системы головного мозга заключается в первую очередь в наличии ГЭБ. Однако его нельзя расценивать как абсолютно непреодолимое препятствие для Т-лимфоцитов. Более того, как уже упоминалось, глиобластома сама может нарушать целостность ГЭБ: известно, что для глиомы характерен инфильтративный рост, в процессе которого опухолевые клетки разрушают связи нервных структур, что приводит к нарушению внеклеточного метаболизма и разрушению ГЭБ [7]. Кроме этого, повышенная скорость метаболизма глиобластом приводит к локальной гипоксии и усилению синтеза HIF-1 (фактор, индуцируемый гипоксией-1), который стимулирует выработку VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) опухолью и клетками микроокружения [4, 7]. Секретируемый таким образом VEGF вызывает разрушение физиологического ГЭБ и рост структурно измененных капилляров из существующих сосудов (рис. 2, А).

При сохраненном ГЭБ процесс диапедеза активированных Т-лимфоцитов через стенку кровяного сосуда может осуществляться благодаря взаимодействию с молекулой межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулой адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), экспрессируемых эндотелиальными клетками (рис. 2, В) [25]. В периваскулярном пространстве лимфоциты взаимодействуют с дендритными клетками и макрофагами. За этим следует экспрессия матриксных металлопротеиназ (MMP2 и MMP9), которые расщепляют дистрогличан в структуре астроцита, позволяя эффекторным Т-клеткам проникнуть в паренхиму мозга (рис. 2, С). Попадая в микроокружение опухоли, Т-лимфоциты сталкиваются с иммуносупрессивной средой, созданной глиобластомой (рис. 2, D). Подавление противоопухолевых иммунных механизмов может обеспечиваться многими факторами. В первую очередь, это присутствие в перитуморальной зоне популяции CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Т-регуляторных клеток, макрофагов M2 и миелоидных супрессоров (Myeloid Derived Suppressor Cells — MDSC) [2]. Для направленной миграции Т-регуляторных клеток в опухоль глиобластома самостоятельно экспрессирует такие хемокины, как CCL2, CCL5, CSF1, CXCL2, GM-CSF (рис. 3) [24, 40, 42]. Активация иммуносупрессивных клеток в основном обеспечивается синтезом опухолью идоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [40, 42].

Установлена корреляция между повышенной экспрессией IDO в глиобластоме и неблагоприятным прогнозом у пациентов [40]. Главная задача Т-регуляторных клеток в микроокружении глиобластомы состоит в супрессии эффекторных

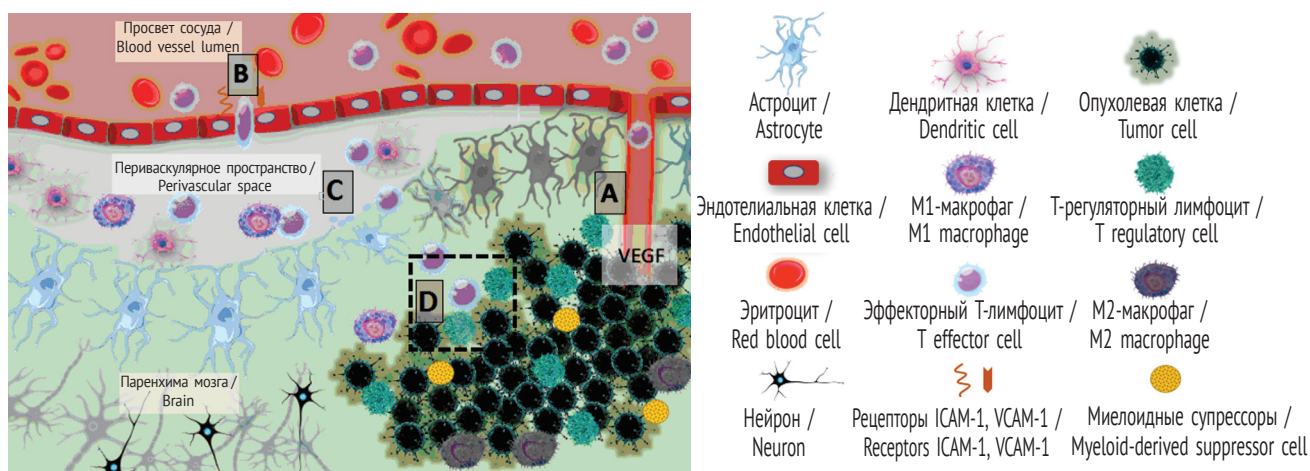


Рис. 2. Локальный иммунный ответ и иммуносупрессивные механизмы. А – синтез опухолью новых сосудов; В – инфильтрация эффекторных лимфоцитов через стенку сосуда в периваскулярное пространство, где Т-лимфоцит распознается дендритными клетками и макрофагами; С – разрушение структур астроцита и миграция Т-лимфоцитов к строме опухоли; D – иммуносупрессия микроокружением глиобластомы

Fig. 2. The local immune response and immunosuppressive mechanisms. A – synthesis of new vessels by the tumor; B – effector lymphocytes cross the vessel wall to perivascular space, and then T-lymphocytes are recognized by dendritic cells and macrophages; C – destruction of astrocytes' foot and migration of T-lymphocytes to the tumor; D – immunosuppression by glioblastoma microenvironment

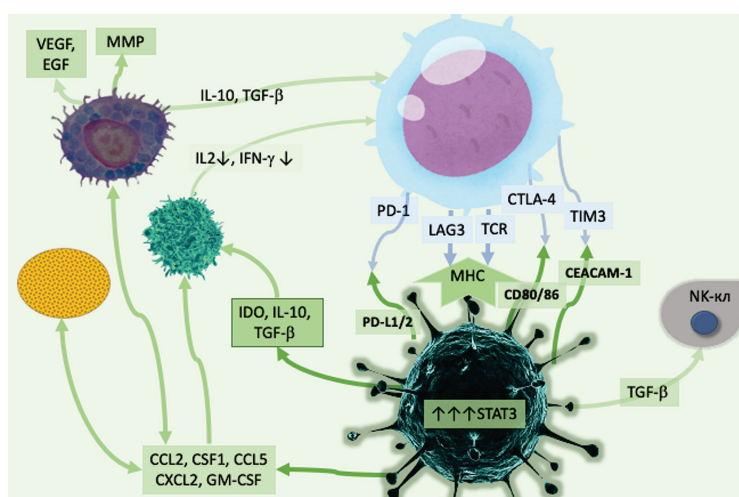


Рис. 3. Иммуносупрессивные механизмы микроокружения глиобластомы. Расшифровка изображений клеток и их компонентов такая же, как к рис. 2. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; MMP – металлопротеиназа; EGF – эпидермальный фактор роста; IL – интерлейкин; TGF-β – трансформирующий фактор роста β; IFN-γ – интерферон-γ; IDO – идоламин 2,3-диоксигеназа; CCL – хемокин лиганд; CSF – колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; LAG3 – ген активации лимфоцитов-3; TIM3 – Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина-3; TCR – Т-клеточный рецептор; MHC – главный комплекс гистосовместимости; CEACAM-1 – канцероэмбриональная антиген-связанная клеточная молекула адгезии-1; STAT3 – передатчик сигнала и активатор транскрипции-3; CXCL2 – хемокин (C-X-C мотив) лиганд 2; PD-L1/2 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1/2; CTLA-4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов; CD80/86 – кластер дифференциации 80/86, NK-кл – клетки-киллеры

Fig. 3. Immunosuppressive mechanisms of glioblastoma microenvironment. Designation of cells and their components as in Fig. 2. VEGF – vascular endothelium growth factor; MMP – metalloproteinase; EGF – epidermal growth factor; IL – interleukin; TGF-β – transforming growth factor β; IFN-γ – interferon-γ; IDO – idolamine 2,3-dioxigenase; CCL – chemokine ligand; CSF – colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophagal colony-stimulating factor; LAG3 – lymphocyte activating gene 3; TIM3 – T-cell Ig and mucine domen 3; TCR – T-cell receptor; MHC – main histocompatibility complex; CEACAM-1 – cancer-embryonal antigen-associated cell adhesion molecule-1; STAT3 – signal transducer and activator of transcription-3; CXCL2 – chemokine (C-X-C motif) ligand 2; PD-L1/2 – programmed death-ligand 1/2; CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD80/86 – cluster of differentiation 80/86; NK-кл – killer cells



Т-лимфоцитов, которая реализуется подавлением продукции IL-2 и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и экспрессией нейропилина-1 (Nrp-1) (рис. 3) [30, 33]. Потеря этого белка приводит к повышению выработки IFN- $\gamma$ , который активирует работу Т-хелперов 1, цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров.

Макрофаги — это важный, а возможно, основной компонент микроокружения опухолей. Первоначально считалось, что опухоль-ассоциированные макрофаги образуются исключительно из моноцитов, однако существуют убедительные доказательства того, что данные клетки частично могут происходить и из микроглии [21]. В настоящее время выделяют два основных фенотипа опухоль-ассоциированных макрофагов: M1 — классически активированный, M2 — альтернативно активированный. Основными задачами макрофага M1 являются уничтожение патогенных микроорганизмов, стимуляция популяции Т-лимфоцитов и секретирование провоспалительных цитокинов: IL-23, IL-12, IL-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Макрофаги M2 подавляют иммунные реакции посредством экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF- $\beta$ ), стимулируют рост опухоли, синтезируя эпидермальный фактор роста (EGF) и VEGF, белки внеклеточного матрикса — металлопротеиназы, и выделяют хемоаттрактанты для привлечения еще большего числа моноцитов (рис. 3). Индукция фенотипа M2 макрофагов стимулируется транскрипторным фактором STAT3 и колониестимулирующим фактором-1 (CSF-1) [1, 24, 42].

Присутствие в опухоли MDSC поддерживает иммуносупрессию. Миелоидные клетки синтезируют аргиназу-1, расщепляющую аргинин (питательное вещество для Т-лимфоцитов) и противовоспалительные цитокины, экспрессируют различные металлопротеиназы и факторы роста, а также хемоаттрактанты для миграции к опухоли еще большего числа клеток, поддерживающих состояние иммуносупрессии [2].

Помимо того, что клетки глиобластомы привлекают в свое окружение иммуносупрессорные клетки, они еще и синтезируют белки, блокирующие эффекторную работу лимфоцитов (рис. 3). Около 75 % первичных и 72,2 % рецидивирующих глиобластом экспрессируют лиганд рецептора программируемой клеточной смерти-1 (PD-L1), лиганд к белку запрограммированной клеточной смерти-1 (PD-1), лиганд к регуляторному рецептору на поверхности Т-лимфоцитов [8, 27]. Связывание рецептора PD1 с PD-L1 приводит к блокировке цитотоксической активности иммунных клеток. Благодаря открытию этого механизма ускользания

опухолевых клеток было сформировано новое направление в лечении опухолей — терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Так, применение антител к PD1/PD-L1 значительно улучшило результаты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого, меланомой, раком почки и желудка, гепатоцеллюлярной карциномой и др. [3, 18]. Однако назначение этой группы препаратов при глиобластоме оказалось не таким эффективным, как ожидалось.

Экспрессия PD-L1 — не единственный и, вероятно, не ведущий механизм в ускользании глиобластомы от иммунного надзора. Опухолевые клетки могут экспрессировать CD80/CD86, лиганды к цитотоксическому Т-лимфоцитарно-ассоциированному белку-4 (CTLA-4), связь с которым приводит к ингибированию Т-лимфоцитов [42].

Для глиобластом характерно снижение, потеря или изменение структуры молекул главного комплекса гистосовместимости [11], что могло бы сделать опухолевую клетку «целью» для натуральных клеток-киллеров (NK-клеток). Ингибирование NK-клеток обеспечивается деактивацией рецепторов NKG2D и NKp30 вследствие высокой экспрессии в микроокружении TGF- $\beta$  [13]. В целом инфильтрирующие глиобластому лимфоциты представляют собой популяцию истощенных иммунных клеток с повышенной экспрессией PD1, гена активации лимфоцитов-3 (LAG3) и Т-клеточного иммуноглобулина и домена муцина-3 (TIM3). LAG3 и TIM3, подобно PD1 и CTLA-4, ингибируют функцию Т-лимфоцитов [42].

Следует отметить, что качественный и количественный состав элементов микроокружения опухоли может коррелировать с молекулярно-генетическим статусом глиобластомы. Так, повышенная инфильтрация опухоли CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитами и макрофагами характерна для мезенхимального подтипа глиобластомы с инактивированным геном нейрофибромин-1 (*NF1*) [41]. Механизм, посредством которого инактивация гена *NF1* приводит к миграции и активации иммуносупрессорных клеток, пока неизвестен. Для мезанхимального подтипа глиобластом также характерна повышенная экспрессия PD-L1 [41].

Таким образом, в ходе опухолевой прогрессии глиобластома приобретает способность эффективно защищаться от воздействия иммунной системы. Механизмы ускользания глиобластомы и подавления активности иммунной системы невероятно сложны и многообразны. Однако большое число иммуносупрессивных факторов, создаваемых самой опухолью, делает их перспективными мишенями для таргетной терапии.

### Иммунотерапевтические подходы в лечении пациентов с глиобластомами

Главная цель иммунотерапии состоит в стимуляции иммунитета пациента против опухолевых клеток. Выделяют несколько иммунотерапевтических подходов в лечении пациентов с глиобластомой: применение ингибиторов контрольных точек, вакцины, онколитические вирусы и терапия Т- и NK-клетками с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor — CAR-терапия). С учетом низкой эффективности используемых в настоящее время методов лечения пациентов с глиобластомой, вышеуказанные новые подходы представляются достаточно многообещающими.

Ингибиторы контрольных точек — антитела, которые блокируют факторы, подавляющие иммунологические контрольные точки. На сегодняшний день активно применяются в онкологической практике антитела к рецепторам CTLA-4, PD-1 и PD-L1. При этом несмотря на то, что более чем в 70 % случаях глиобластом выявляется высокая экспрессия PD-L1, применение в клинике блокады PD-1/PD-L1 не выявило значимого улучшения показателей выживаемости среди пациентов [31, 38, 42]. Существует несколько объяснений данного феномена. В первую очередь, экспрессия PD-L1 в опухоли изменяется в течение заболевания [38]. Во-вторых, микроокружение глиобластомы характеризуется низкой инфильтрацией цитотоксическими Т-клетками и большинство из них уже функционально истощены. Помимо этого, связь PD-1 и PD-L1 — не единственный механизм блокады иммунной системы. Попытка применения комбинированной терапии ингибиторами CTLA-4 и PD-1 привела к значительному увеличению количества активированных цитотоксических NK- и Т-клеток и уменьшению инфильтрации CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Т-регуляторными клетками, но была сопряжена со значительными токсическими осложнениями [31].

Главная цель вакцинотерапии — другого метода иммунотерапии — усиление адаптивного иммунного ответа против опухолевых клеток. Для запуска иммунного ответа получено несколько вакцин с пептидами, имитирующими антигены глиобластомы. Вакцинация имитирующим белком EGFRIII оказалась весьма эффективной, однако положительный эффект отмечался не у всех пациентов [37]. Показано, что только в небольшом количестве случаев (25–30 %) экспрессируется EGFRIII; более того, его экспрессия неоднородна в пределах одной опухоли [37]. Чтобы преодолеть гетерогенность глиобластом были разработаны многокомпонентные вакцины, при этом общая выживаемость значительно не улучшилась [34].

Преимущество вакцинотерапии на основе дендритных клеток заключается в повышении активности противоопухолевых Т-клеточных реакций благодаря антиген-презентирующим способностям дендритных клеток. Вакцины на основе аутологических дендритных клеток, которым представлялся антиген опухоли, полученный от пациента, были протестированы в нескольких клинических исследованиях [15, 22]. Было отмечено увеличение интенсивности противоопухолевых Т-лимфоцитарных реакций. Однако эффективность иммунотерапии была весьма ограничена [15, 24].

Принцип терапии онколитическими вирусами основан на избирательном заражении опухолевых клеток вирусами, что приводит к их гибели (прямой эффект), а также на активации путей адаптивного противоопухолевого эффекта в ответ на присутствие антигена опухоли (косвенный эффект). На сегодняшний день используются вирусы, способные к быстрой репликации (ретровирус, вирус простого герпеса, вирус кори и др.) [24]. Однако у данной терапии есть свои недостатки: ограниченное проникновение вирусов в опухоль через ГЭБ, низкая скорость трансфекции РНК.

В концепцию CAR-терапии заложена генетическая модификация клеток адаптивной иммунной системы. Измененные Т-клетки экспрессируют внеклеточный домен, узнающий антиген опухоли, и внутриклеточный, вызывающий иммуноактивацию. Преимущество данных клеток заключается в независимости от наличия в опухолевой клетке главного комплекса гистосовместимости, определяющего один из механизмов ускользания глиобластомы от действия иммунной системы. Уже отработан синтез CAR-Т-клеток, нацеленных на такие антигены, как IL13Ra2, HER2, EphA2 и EGFRvIII [9, 10, 36]. Однако применение данной терапии в монорежиме для достижения клинического эффекта недостаточно эффективно. Причин несколько: во-первых, гетерогенность глиобластомы, что проявляется большим количеством антигенов; во-вторых, эволюционирование опухоли, приводящее к быстрой потере таргетного антигена, а также функциональное истощение CAR-клеток в микроокружении опухоли.

В заключение можно сказать, что взаимодействие глиобластомы с иммунной системой на всех этапах опухолевого роста представляется сложным процессом. В ходе иммунотерапии этой патологии необходимо учитывать механизмы, используемые опухолевыми клетками для уклонения от иммунного ответа и его подавления. К сожалению, в настоящее время клинические испытания данного вида терапии оказались не столь успешными, как

ожидалось. Дальнейшее детальное изучение механизмов иммунной резистентности и уклонения от иммунного ответа глиобластомы должно способствовать разработке более эффективной тактики иммунотерапии.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

### ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грачев А.Н., Самойлова Д.В., Рашидова М.А., и др. Макрофаги, ассоциированные с опухолью: современное состояние исследований и перспективы клинического использования // Успехи молекулярной онкологии. 2018. Т. 5, № 4. С. 20–28. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-20-28
2. Пономарев А.В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика // Иммунология. 2016. Т. 37, № 1. С. 47–50. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-47-50
3. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Балдуева И.А., и др. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей // Медицинский совет. 2021. № 4. С. 248–257. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-248-257
4. Трашков А.П., Верлов Н.А., Артеменко М.Р., и др. Динамика VEGF у лабораторных грызунов с трансплантированными экспериментальными новообразованиями различного гистологического типа // Педиатр. 2018. Т. 9, № 3. С. 49–56. DOI: 10.17816/PED9349-56
5. Aspelund A., Antila S., Proulx S.T., et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules // J Exp Med. 2015. Vol. 212, No. 7. P. 991–999. DOI: 10.1084/jem.20142290
6. Banks W.A. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier // BMC Neurol. 2009. Vol. 9. ID S3. DOI: 10.1186/1471-2377-9-S1-S3
7. Belykh E., Shaffer K.V., Lin C., et al. Blood-Brain Barrier, Blood-Brain Tumor Barrier, and Fluorescence-Guided Neurosurgical Oncology: Delivering Optical Labels to Brain Tumors // Front Oncol. 2020. Vol. 10. ID 739. DOI: 10.3389/fonc.2020.00739
8. Berghoff A.S., Kiesel B., Widhalm G., et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma // Neuro-Oncology. 2015. Vol. 17, No. 8. P. 1064–1075. DOI: 10.1093/neuonc/nou307
9. Bielamowicz K., Fousek K., Byrd T.T., et al. Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma // Neuro Oncol. 2018. Vol. 20, No. 4. P. 506–518. DOI: 10.1093/neuonc/nox182
10. Brown C.E., Alizadeh D., Starr R., et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy // N Engl J Med. 2016. Vol. 375. P. 2561–2569. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497
11. Burster T., Cartner F., Bulach C., et al. Regulation of MHC I Molecules in Glioblastoma Cells and the Sensitizing of NK Cells // Pharmaceuticals. 2021. Vol. 14, No. 3. ID 236. DOI: 10.3390/ph14030236
12. Carare R.O., Bernardes-Silva M., Newman T.A., et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology // Neuropathol Appl Neurobiol. 2008. Vol. 34, No. 2. P. 131–144. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
13. Castriconi R., Cantoni C., Della Chiesa M., et al. Transforming growth factor beta 1 inhibits expression of NKp30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells // Proc Natl Acad Sci USA. 2003. Vol. 100, No. 7. P. 4120–4125. DOI: 10.1073/pnas.0730640100
14. Chen D.S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle // Immunity. 2013. Vol. 39, No. 1. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
15. Do A.S.-M.S., Amano T., Edwards L.A., et al. CD133 mRNA-Loaded Dendritic Cell Vaccination Abrogates Glioma Stem Cell Propagation in Humanized Glioblastoma Mouse Model // Mol Ther Oncolytics. 2020. Vol. 18. P. 295–303. DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.019
16. Draaisma K., Chatzipli A., Taphoorn M., et al. Molecular evolution of IDH wild-type glioblastomas treated with standard of care affects survival and design of precision medicine trials: a report from the EORTC1542 study // J Clin Oncol. 2020. Vol. 38, No. 1. P. 81–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00367

17. Dunn G.P., Okada H. Principles of immunology and its nuances in the central nervous system // *Neuro Oncol.* 2015. Vol. 17, No. 7. P. 3–8. DOI: 10.1093/neuon-c/nov175
18. Faghfuri E., Faramarzi M.A., Nikfar S., Abdollahi M. Nivolumab and pembrolizumab as immunomodulating monoclonal antibodies targeting the PD-1 receptor to treat melanoma // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015. Vol. 15, No. 9. P. 981–993. DOI: 10.1586/14737140.2015.1074862
19. Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A., et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17, No. 7. P. 976–983. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30053-5
20. Kim H., Zheng S., Amini S.S., et al. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution // *Genome Res.* 2015. Vol. 25. P. 316–327. DOI:10.1101/gr.180612.114
21. Laviron M., Boissonnas A. Ontogeny of Tumor-Associated macrophages. *Frontiers in Immunology* // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. ID1799. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01799
22. Liao L.M., Ashkan K., Tran D.D., et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma // *J Transl Med.* 2018. Vol. 16. ID 142. DOI: 10.1186/s12967-018-1507-6
23. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels // *Nature.* 2015. Vol. 523. P. 337–341. DOI: 10.1038/nature14432
24. Majc B., Novak M., Kopitar-Jerala N., et al. Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development // *Cells.* 2021. Vol. 10, No. 2. ID 265. DOI: 10.3390/cells10020265
25. Mastorakos P., McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system // *Sci Immunol.* 2019. Vol. 4, No. 37. P. 1–29. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav0492
26. Matsko M.V., Imaynitov E.N. Predictive role of O6-methylguanine DNA methyltransferase status for the treatment of brain tumors. In: P. Mehdi-pour, editor. *Epigenetics Territory and Cancer.* Springer Dordrecht, 2015. P. 251–279. DOI: 10.1007/978-94-017-9639-2\_9
27. Nduom E.K., Wei J., Yaghi N.K., et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma // *Neuro-Oncology.* 2016. Vol. 18, No. 2. P. 195–205. DOI: 10.1093/neuonc/nov172
28. Nejo T., Mende A., Okada H. The current state of immunotherapy for primary and secondary brain tumors: similarities and differences // *Jpn J Clin Oncol.* 2020. Vol. 50, No. 11. P. 1231–1245. DOI: 10.1093/jjco/hyaa164
29. Noch E.K., Ramakrishna R., Magge R. Challenges in the Treatment of Glioblastoma: Multisystem Mechanisms of Therapeutic Resistance // *World Neurosurg.* 2018. Vol. 116. P. 505–517. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.022
30. Novak M., Koprivnikar Krajnc M., Hrastar B., et al. CCR5-Mediated Signaling Is Involved in Invasion of Glioblastoma Cells in Its Microenvironment // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 12. ID4199. DOI: 10.3390/ijms21124199
31. Omuro A., Vlahovic G., Lim M., et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase 1 cohorts of checkpoint 143 // *Neuro-Oncology.* 2018. Vol. 20, No. 5. P. 674–686. DOI: 10.1093/neuonc/nox208
32. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015 // *Neuro-Oncology.* 2018. Vol. 20, No. 4. P. 1–86. DOI: 10.1093/neuonc/noy131
33. Overacre-Delgoffe A.E., Chikina M., Dadey R.E., et al. Interferon-γ drives Treg fragility to promote Anti-tumor immunity // *Cell.* 2017. Vol. 169, No. 6. P. 1130–1141. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.005
34. Rampling R., Peoples S., Mulholland P.J., et al. A cancer research UK first time in human phase I trial of IMA950 (novel multi-peptide therapeutic vaccine) in patients with newly diagnosed glioblastoma // *Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 22, No. 19. P. 4776–4785. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0506
35. Ratnam N.M., Gilbert M.R., Giles A.J. Immunotherapy in CNS cancers: the role of immune cell trafficking // *Neuro Oncol.* 2019. Vol. 21, No. 1. P. 37–46. DOI: 10.1093/neuonc/noy084
36. Salinas R.D., Durgin J.S., O'Rourke D. Potential of Glioblastoma – Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) CAR T Therapy // *CNS Drugs.* 2020. Vol. 34. P. 127–145. DOI: 10.1007/s40263-019-00687-3
37. Sampson J.H., Heimberger A.B., Archer G.E., et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma // *J Clin Oncol.* 2010. Vol. 28, No. 31. P. 4722–4729. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.6963
38. Sanders S., Debinski W. Challenges to successful implementation of the immune checkpoint inhibitors for treatment of glioblastoma // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, No. 8. ID 2759. DOI: 10.3390/ijms21082759
39. Tawbi H.A.-H., Forsyth P.A.J., Algazi A.P., et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab



- (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204 // *J Clin Oncol*. 2017. Vol. 35, No. 15. P. 9507. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.9507
40. Wainwright D.A., Balyasnikova I.V., Chang A.L., et al. IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival // *Clin Cancer Res*. 2012. Vol. 18, No. 22. P. 6110–6121. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-213
  41. Wang Q., Hu B., Hu X., et al. Tumor evolution of glioma intrinsic gene expression subtype associates with immunological changes in the microenvironment // *Cancer Cell*. 2017. Vol. 32, No. 1. P. 42–56. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.06.003
  42. Wang X., Guo G., Guan H., et al. Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma // *J Exp Clin Cancer Res*. 2019. Vol. 38. ID87. DOI: 10.1186/s13046-019-1085-3
  43. Wen P.Y., Weller M., Lee E.Q., et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions // *Neuro Oncol*. 2020. Vol. 22, No. 8. P. 1073–1113. DOI: 10.1093/neuonc/noaa106
- ## REFERENCES
1. Gratchev AN, Samoilova DV, Rashidova MA, et al. Tumor associated macrophages: current research and perspectives of clinical use. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(4):20–28. (In Russ.) DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-20-28
  2. Ponomarev AV. Myeloid suppressor cells: general characteristics. *Immunologiya*. 2016;37(1):47–50. (In Russ.) DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-47-50
  3. Semiglazov VF, Tseluiko AI, Baldueva IA, et al. Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors. *Medical Council*. 2021;4(2):248–257. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-248-257
  4. Trashkov AP, Verlov NA, Artemenko MR, et al. VEGF dynamical changes in laboratory rodents with transplanted experimental tumors of various histological types. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):49–56. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED9349-56
  5. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015;212(7):991–999. DOI: 10.1084/jem.20142290
  6. Banks WA. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurol*. 2009;9:S3. DOI: 10.1186/1471-2377-9-S1-S3
  7. Belykh E, Shaffer KV, Lin C, et al. Blood-Brain Barrier, Blood-Brain Tumor Barrier, and Fluorescence-Guided Neurosurgical Oncology: Delivering Optical Labels to Brain Tumors. *Front Oncol*. 2020;10:739. DOI: 10.3389/fonc.2020.00739
  8. Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2015;17(8):1064–1075. DOI: 10.1093/neuonc/nou307
  9. Bielamowicz K, Fousek K, Byrd TT, et al. Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2018;20(4):506–518. DOI: 10.1093/neuonc/nox182
  10. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375:2561–2569. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497
  11. Burster T, Cartner F, Bulach C, et al. Regulation of MHC I Molecules in Glioblastoma Cells and the Sensitizing of NK Cells. *Pharmaceuticals*. 2021;14(3):236. DOI: 10.3390/ph14030236
  12. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(2):131–144. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
  13. Castriconi R, Cantoni C, Della Chiesa M, et al. Transforming growth factor beta 1 inhibits expression of NKp30 and NKG2D receptors: consequences for the NK-mediated killing of dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):4120–4125. DOI: 10.1073/pnas.0730640100
  14. Chen DS, Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
  15. Do AS-MS, Amano T, Edwards LA, et al. CD133 mRNA-Loaded Dendritic Cell Vaccination Abrogates Glioma Stem Cell Propagation in Humanized Glioblastoma Mouse Model. *Mol Ther Oncolytics*. 2020;18:295–303. DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.019
  16. Draaisma K, Chatzipli A, Taphoorn M, et al. Molecular evolution of IDH wild-type glioblastomas treated with standard of care affects survival and design of precision medicine trials: a report from the EORTC1542 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):81–99. DOI: 10.1200/JCO.19.00367
  17. Dunn GP, Okada H. Principles of immunology and its nuances in the central nervous system. *Neuro Oncol*. 2015;17(7):3–8. DOI: 10.1093/neuon-c/nov175
  18. Faghfuri E, Faramarzi MA, Nikfar S, Abdollahi M. Nivolumab and pembrolizumab as immune-modulating monoclonal antibodies targeting the PD-1 receptor to treat melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(9):981–993. DOI: 10.1586/14737140.2015.1074862

19. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):976–983. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30053-5
20. Kim H, Zheng S, Amini SS, et al. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. *Genome Res.* 2015;25:316–327. DOI: 10.1101/gr.180612.114
21. Laviron M, Boissonnas A. Ontogeny of Tumor-Associated macrophages. *Frontiers in Immunology. Front Immunol.* 2019;10:1799. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01799
22. Liao LM, Ashkan K, Tran DD, et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med.* 2018;16:142. DOI: 10.1186/s12967-018-1507-6
23. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523:337–341. DOI: 10.1038/nature14432
24. Majc B, Novak M, Kopitar-Jerala N, et al. Immunotherapy of Glioblastoma: Current Strategies and Challenges in Tumor Model Development. *Cells.* 2021;10(2):265. DOI: 10.3390/cells10020265
25. Mastorakos P, McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Sci Immunol.* 2019;4(37):1–29. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav0492
26. Matsko MV, Imaynitov EN. Predictive role of O6-methylguanine DNA methyltransferase status for the treatment of brain tumors. Mehdi Pour P, editor. *Epigenetics Territory and Cancer.* Springer Dordrecht, 2015. P. 251–279. DOI: 10.1007/978-94-017-9639-2\_9
27. Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro-Oncology.* 2016;18(2):195–205. DOI: 10.1093/neuonc/nov172
28. Nejo T, Mende A, Okada H. The current state of immunotherapy for primary and secondary brain tumors: similarities and differences. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(11):1231–1245. DOI: 10.1093/jjco/hyaa164
29. Noch EK, Ramakrishna R, Magge R. Challenges in the Treatment of Glioblastoma: Multisystem Mechanisms of Therapeutic Resistance. *World Neurosurg.* 2018;116:505–517. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.04.022
30. Novak M, Koprivnikar Krajnc M, Hrastar B, et al. CCR5-Mediated Signaling is Involved in Invasion of Glioblastoma Cells in its Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4199. DOI: 10.3390/ijms21124199
31. Omuro A, Vlahovic G, Lim M, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase 1 cohorts of checkmate 143. *Neuro-Oncology.* 2018;20(5):674–686. DOI: 10.1093/neuonc/nox208
32. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncology.* 2018;20(4):1–86. DOI: 10.1093/neuonc/noy131
33. Overacre-Delgoffe AE, Chikina M, Dadey RE, et al. Interferon-γ drives Treg fragility to promote Antitumor immunity. *Cell.* 2017;169(6):1130–1141. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.005
34. Rampling R, Peoples S, Mulholland PJ, et al. A cancer research UK first time in human phase I trial of IMA950 (novel multi-peptide therapeutic vaccine) in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(19):4776–4785. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0506
35. Ratnam NM, Gilbert MR, Giles AJ. Immunotherapy in CNS cancers: the role of immune cell trafficking. *Neuro Oncol.* 2019;21(1):37–46. DOI: 10.1093/neuonc/noy084
36. Salinas RD, Durgin JS, O'Rourke D. Potential of Glioblastoma – Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) CAR T Therapy. *CNS Drugs.* 2020;34:127–145. DOI: 10.1007/s40263-019-00687-3
37. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4722–4729. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.6963
38. Sanders S, Debinski W. Challenges to successful implementation of the immune checkpoint inhibitors for treatment of glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2759. DOI: 10.3390/ijms21082759
39. Tawbi HA-H, Forsyth PAJ, Algazi AP, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):9507. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.9507
40. Wainwright DA, Balyasnikova IV, Chang AL, et al. IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6110–6121. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-213
41. Wang Q, Hu B, Hu X, et al. Tumor evolution of glioma intrinsic gene expression subtype associates with immunological changes in the microenvironment. *Cancer Cell.* 2017;32(1):42–56. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.06.003
42. Wang X, Guo G, Guan H, et al. Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38:87. DOI: 10.1186/s13046-019-1085-3

43. Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020;22(8):1073–1113. DOI: 10.1093/neuonc/noaa106

## ◆ Информация об авторах

*\*Сofия Сергеевна Скляр* — младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; младший научный сотрудник, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

*Александр Петрович Трашков* — канд. мед. наук, заведующий центром доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: alexander.trashkov@gmail.com.

*Марина Витальевна Мацко* — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: marinamatsko@mail.ru

*Бобир Ибрагимович Сафаров* — канд. мед. наук, заведующий отделением. Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: safarovbob@mail.ru

*Андрей Глебович Васильев* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avas7@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ◆ Information about the authors

*\*Sofia S. Sklyar* — Junior Researcher of the Laboratory of Neurooncology. Polenov Russian Neurosurgical Institute — the branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; Junior Researcher of the Laboratory of the Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

*Alexander P. Trashkov* — MD, PhD, Head of the Center of Preclinical and Clinical Research. B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alexander.trashkov@gmail.com

*Marina V. Matsko* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor of Department of Oncology, St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marinamatsko@mail.ru

*Bobir I. Safarov* — MD, PhD, Head, 4<sup>th</sup> Department. Polenov Russian Neurosurgical Institute — the Branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. E-mail: safarovbob@mail.ru

*Andrei G. Vasiliev* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Head of the Pathophysiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13261-88>

Научная статья

## ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ. СФИНГОЛИПИДОЗЫ – БОЛЕЗНИ ФАБРИ, ГОШЕ, ФАРБЕРА

© В.Н. Горбунова<sup>1</sup>, Н.В. Бучинская<sup>2</sup>, Г.А. Янус<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Янус Г.А., Костик М.М. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — болезни Фабри, Гоше, Фарбера // Педиатр. — 2022. — Т. 13. — № 2. — С. 61–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13261-88>

Сфинголипидозы — это генетически гетерогенная группа редких моногенных болезней обмена, связанных с наследственной недостаточностью ферментов, участвующих в деградации сфинголипидов. Катаболизм сфинголипидов происходит в лизосомах, где гликогидролазы расщепляют их путем последовательного отделения терминальных сахаров до корового церамида. Все сфинголипидозы характеризуются аномальным отложением большого количества сфинголипидов и других нерасщепленных продуктов жирового обмена, главным образом, в паренхиматозных органах, костном и головном мозге. Среди сфинголипидозов выделяют такие группы заболеваний, как гликофсфинголипидозы, ганглиозидозы и лейкодистрофии. В настоящем обзоре представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика трех главных типов гликофсфинголипидозов — болезни Фабри, болезни Гоше и болезни Фарбера, обусловленных присутствием мутаций в генах  $\alpha$ -галактозидазы А (GLA), глюкоцереброзидазы (GBA) и кислой церамидазы (ASAHI) соответственно. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к гликофсфинголипидозам в связи с идентификацией спектра и частоты мутаций в генах GLA, GBA и ASAH1 в различных популяциях, в том числе и в России, и практической доступностью методов индивидуальной молекулярной диагностики. Дано описание существующих экспериментальных моделей, их роли в изучении биохимических основ патогенеза этих тяжелых наследственных заболеваний и разработке различных терапевтических подходов. Обсуждаются возможность ранней диагностики болезней Фабри, Гоше и Фарбера на базе неонатального скрининга и обследования групп пациентов высокого риска с целью повышения эффективности их профилактики и лечения, а также преимущества и недостатки основных подходов к терапии этих тяжелых заболеваний, таких как трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ферментная заместительная терапия, субстрат-редуцирующая терапия, генная терапия и редактирование генома.

**Ключевые слова:** обзор; лизосомные болезни накопления; сфинголипидозы; болезнь Фабри; болезнь Гоше; болезнь Фарбера.

Поступила: 11.02.2022

Одобрена: 23.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13261-88>  
Research Article

## LYSOSOMAL STORAGE DISEASES. SPHINGOLIPIDOSES – FABRY, GAUCHER AND FARBER DISEASES

© Victoria N. Gorbunova<sup>1</sup>, Natalia V. Buchinskaia<sup>2</sup>, Grigorii A. Janus<sup>1</sup>, Mikhail M. Kostik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

*For citation:* Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Janus GA, Kostik MM. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — Fabry, Gaucher and Farber diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):61-88. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13261-88>

Sphingolipidoses are genetically heterogeneous group of rare monogenic metabolic diseases<sup>6</sup> caused by inherited deficiency of enzymes involved in the degradation of sphingolipids. Sphingolipids are catabolized in lysosomes, where glycohydrolases degrade them by separation of terminal sugars to core ceramide. All sphingolipidoses are characterized by abnormal deposition of a large amount of sphingolipids and other unsplit products of lipid metabolism, mainly in parenchymal organs, bone marrow and brain. Among sphingolipidoses, such groups of diseases as glycosphingolipidoses, gangliosidoses and leukodystrophies are distinguished. This review presents the epidemiology, clinical, biochemical and molecular characteristics of the three main types of glycosphingolipidoses — Fabry disease, Gaucher disease and Farber disease, caused by the mutations in the genes of  $\alpha$ -galactosidase A (*GLA*), glucocerebrosidase (*GBA*) and acid ceramidase (*ASAH1*), respectively. Currently, there is an increased interest in glycosphingolipidoses due to the identification of the spectrum and frequencies of mutations in the *GLA*, *GBA* and *ASAH1* genes in various populations, including Russia, and the practical availability of individual molecular diagnostic methods. A description of the existing experimental models, their role in the study of the biochemical basis of the pathogenesis of these severe hereditary diseases and the development of various therapeutic approaches are given. We discuss, firstly, the possibility of early diagnosis of Fabry disease, Gaucher and Farber based on neonatal screening and examination of high risk groups of patients in order to improve the effectiveness of their prevention and treatment, as well as (secondly) the advantages and disadvantages of the main approaches to the treatment of these serious diseases, such as bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation, enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy, gene therapy and genome editing.

**Keywords:** review; lysosomal storage disorders; sphingolipidoses; Fabry, Gaucher and Farber diseases.

Received: 11.02.2022

Revised: 23.03.2022

Accepted: 29.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих номерах журнала представлены статьи с описанием общей характеристики лизосомных болезней накопления [6] и подробным описанием мукополисахаридозов [5, 7, 8]. Среди сфинголипидозов выделяют такие группы заболеваний, как гликофинголипидозы, или цереброзидозы, ганглиозидозы и лейкодистрофии. В настоящем обзоре представлена характеристика цереброзидозов, к числу которых относятся болезнь Фабри (БФ); глюкозилцерамидный липидоз, или болезнь Гоше; липогранулематоз, или болезнь Фарбера. В эту же группу входит сфингомиелиновый липидоз, или болезнь Нимана – Пика, подробно описанию которого будет посвящен следующий обзор. В настоящее время наблюдается повышенный интерес к наследственным болезням обмена и, в частности, к лизосомным болезням накопления в связи с возможностью индивидуальной молекулярной диагностики и разработкой безопасных и эффективных методов не только симптоматического, но и патогенетического лечения, таких как трансплантация костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, фермент-заместительная терапия (ФЗТ), шаперонотерапия, субстрат-редуцирующая терапия (СРТ), генная терапия и геномное редактирование [3, 4].

## БОЛЕЗНЬ ФАБРИ. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ $\alpha$ -ГАЛАКТОЗИДАЗЫ А

### *Клиника и эпидемиология*

Болезнь Фабри — X-сцепленное заболевание с полудоминантным характером наследования, обусловленное мутациями в гене *GLA* лизосомной  $\alpha$ -галактозидазы А. Снижение активности фермента сопровождается накоплением в лизосомах различных клеток большинства внутренних органов и эндотелия сосудов гликофинголипидов, в первую очередь глоботриаосилцерамида (Gb3), что в свою очередь приводит к почечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии, ранним острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) и инфарктам, снижению качества жизни и сокращению продолжительности жизни больного. Болеют как гемизиготные мужчины, так и гетерозиготные женщины, но у женщин болезнь протекает в более мягкой форме и первые симптомы развиваются позднее [128].

Для БФ, также как для многих других лизосомных болезней, характерен выраженный клинический полиморфизм. Выделяют тяжелую классическую форму и более легкие атипичные варианты. При классической форме болезнь может дебютировать в детском или подростковом возрасте, но ино-

гда позднее — на втором или третьем десятилетии жизни. Средний возраст начала — 22 года, продолжительность жизни больных составляет около 50 лет [11, 77]. Хотя отложения гликофинголипидов находят в плаценте, а также при рождении, в почках и кардиомиоцитах, клинически первые симптомы могут быть замечены к двухлетнему возрасту, чаще в виде жалоб на боли в конечностях и парестезии [100]. Симптомы часто интерпретируются как «боли роста» или как «ювенильный ревматоидный артрит». При этом они могут сопровождаться разнообразными ранними неспецифическими фенотипическими проявлениями, часто затрудняющими постановку диагноза [101]. Среди 352 детей и подростков, включенных в Регистр болезни Фабри (Fabry Outcome Survey — FOS), медиана возраста 12 лет: наиболее частый симптом — нейропатическая боль, был отмечен у 59 % мальчиков (медиана возраста 7 лет) и у 41 % девочек (медиана возраста 9 лет). О желудочно-кишечных нарушениях сообщили 18 % детей (медиана возраста 5 лет у мальчиков и 9,5 лет — у девочек) [65]. При обследовании 82 детей (40 мальчиков / 42 девочки из регистра FOS, медиана возраста 12,5/13,2 года): неврологические и желудочно-кишечные симптомы были выявлены соответственно у 80 и 60 % пациентов. Шум в ушах, головокружения, лихорадка и ангиокератомы отмечались у 40 % пациентов, офтальмологические нарушения — у 60 % [100].

Первыми клиническими проявлениями БФ, как правило, становятся периодические приступы жгучих болей в конечностях, преимущественно в ладонях и стопах (acroparasthesia), точечная красная сыпь на коже (ангиокератомы) и/или гипогидроз/ангиогидроз (уменьшенное потоотделение). Характерны специфические помутнения роговицы и хрусталика, так называемая вихревидная кератопатия, которая встречается более чем в 90 % случаев БФ у лиц мужского пола, двустороннее помутнение задней части хрусталика — катаракта Фабри [91]. Снижение слуха подтверждается на аудиограммах у 78 % пациентов [12]. Нейропатическая боль присутствует в 80 % случаев [77]. Приступы жгучей боли — «кризы Фабри» — не купируются анальгетиками и могут возникать при физической нагрузке, утомлении, эмоциональном стрессе, интеркуррентных заболеваниях, быстрой смене температуры или влажности [60]. Они могут длиться от нескольких часов до нескольких суток и иногда сопровождаются лихорадкой и отеком дистальных отделов конечностей. С возрастом частота и продолжительность приступов убывают. Осложнениями заболевания могут быть ранняя прогрессирующая почечная недостаточность, выявляемая у 30 % больных [15, 36], ранние инфаркты и ОНМК.

Цереброваскулярные осложнения присутствуют у 24 % пациентов. Изучение характера церебральной васкулопатии при БФ показало, что малые сосуды в большей степени вовлечены в патологический процесс [86]. Однако ангиография сосудов головного мозга и шеи, а также МРТ головного мозга показали, что при БФ значительно увеличены диаметры нескольких мозговых артерий, включая базилярную, среднюю церебральную, заднюю церебральную и сонную [54]. Используя диаметр только одной базилярной артерии в качестве критерия диагностики БФ можно корректно классифицировать около 87 % всех случаев заболевания, при этом чувствительность теста составляет 95 %, а специфичность — 83 %. Таким образом, определение диаметра базилярной артерии с помощью магнитно-резонансной ангиографии может быть использовано для раннего выявления больных и мониторинга цереброваскулярных осложнений при БФ. Другим, типичным проявлением, встречающимся на Т1-взвешенной МРТ у 25 % пациентов, является так называемый пульвинарный признак — усиление МР-сигнала в задних отделах таламуса. Поражения белого вещества могут быть в виде гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга, малых подкорковых инфарктов и/или микрокровоизлияний.

Предполагается, что вероятность развития ишемического инсульта при БФ в 20 раз больше, по сравнению с общей популяцией [104]. При достижении 35–40 лет у больных в 50 % случаев наблюдается протеинурия и хроническая болезнь почек [37]. Случаи с поздним началом или малосимптомным клиническим течением описаны в форме доминирующего кардиального, церебрального, неврологического и почечного вариантов [88, 89].

Опубликованы результаты клинического обследования 1453 пациентов с БФ, включая 699 мужчин и 754 женщин. Это исследование выполнено в рамках международного проекта FOS с участием клиницистов из 19 стран мира [80]. Наиболее частыми проявлениями заболевания становятся неврологические нарушения, присутствующие у 75 % больных мужчин и 61 % больных женщин. Почечная недостаточность выявлялась у 19 % мужчин и только у 3 % женщин, причем у 66 % мужчин и 23 % женщин почечная болезнь достигала терминальной стадии. Кардиологические проявления чаще всего в виде гипертрофической кардиомиопатии и/или концентрического ремоделирования и структурных изменений клапанов сердца зарегистрированы у 60 % больных мужчин и 50 % больных женщин, нарушения ритма

сердца в виде укорочения *PR*-интервала. Другие проявления со стороны сердечно-сосудистой системы включают: нарушения ритма сердца и проводимости (как вследствие нарушения образования импульса, так и вследствие нарушения его проведения), диастолическую дисфункцию левого желудочка, фиброз сердечной мышцы и поражения коронарных артерий.

Цереброваскулярные осложнения у больных мужчин и женщин встречаются примерно с равной частотой (25 и 21 % соответственно). ОНМК зарегистрирован у 9 % больных мужчин в возрасте 39 лет и у 5 % больных женщин в возрасте 51 года. Популяционные исследования показали, что у пациентов, перенесших криптогенные ОНМК в возрасте от 18 до 55 лет, БФ встречается с частотой от 1,2 до 4 %, причем эта закономерность более характерна для женщин, чем для мужчин [102].

В таблице представлено распределение симптомов БФ относительно возраста пациентов.

По разным оценкам БФ встречается с частотой от 1 : 40 000 до 1 : 60 000 мужчин. Однако при получении этой оценки не были в полной мере учтены мягкие варианты заболевания [42]. При биохимическом скрининге на  $\alpha$ -галактозидазу А, проведенном среди 37 104 новорожденных, были выявлены 12 пациентов с недостаточностью этого фермента и мутациями в гене *GLA* [114]. В соответствии с этими данными соотношение между мягкими атипичными и тяжелыми классическими вариантами заболевания равно 11 : 1, а истинная частота БФ составляет от 1 : 3100 до 1 : 4600 индивидуумов. Неонатальный скрининг, который в настоящее время проводится в некоторых странах мира, показал, что БФ является одной из наиболее частых лизосомных болезней накопления [81]. В южных провинциях Китая, Гонконге, Вьетнаме и особенно на о. Тайвань встречаемость БФ достигает 1 : 1600 [76], что объясняется «эффектом основателя» и распространением специфической мажорной мутации в данном географическом ареале.

Поскольку частота атипичных вариантов БФ намного превышает распространенность классической формы заболевания, такие случаи могут остаться незамеченными в общей массе почечных и/или кардиологических больных. К примеру, в крупной итальянской когорте диализных больных около 0,14 % (52/39 621) пациентов, большинство из которых были мужчины, оказались носителями мутаций в гене *GLA* [39]. Мы уже упоминали о специфической мутации в этом гене, распространенной в Юго-Восточной Азии и ассоциированной исключительно с «кардиологическим» вариантом БФ. В недавнем гонконгском исследовании, проведенном

Таблица / Table

Распределение симптомов болезни Фабри относительно возраста пациентов  
Distribution of symptoms of Fabry disease relative to the age of patients

| Время начала болезни / Start time                                                      | Симптомы / Symptoms                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дети и подростки ( $\leq 16$ лет) /<br>Children and adolescents ( $\leq 16$ years old) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейропатические боли / Neuropathic pain</li> <li>• Ангиокератомы / Angiokeratoma</li> <li>• Воронковидная кератопатия, извитость сосудов сетчатки / Cornea verticillata, tortuosity of retinal vessels</li> <li>• Нарушения слуха / Hearing impairment</li> <li>• Гипо- или ангидроз / Hypo- or anhidrosis</li> <li>• Нарушение температурной чувствительности / Disturbance of temperature sensitivity</li> <li>• Желудочно-кишечные расстройства, боли в животе / Gastrointestinal symptoms, abdominal pain</li> <li>• Вялость, утомляемость / Fatigue</li> <li>• Микроальбуминурия / Microalbuminuria</li> <li>• Нарушение ритма сердца / Arrhythmias</li> </ul> |
| 17–30 лет / 17–30 years old                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогрессирование вышеуказанных симптомов / Progression of the above symptoms</li> <li>• Протеинурия и прогрессирующее нарушение функции почек / Proteinuria and progressive renal impairment</li> <li>• Гипертрофическая кардиомиопатия / Hypertrophic cardiomyopathy</li> <li>• Транзиторные ишемические атаки, инсульты / Transient ischemic attacks, strokes</li> <li>• Лицевой дизморфизм / Facial dysmorphism</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       |
| Старше 30 лет / Over 30 years old                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прогрессирование вышеуказанных симптомов / Progression of the above symptoms</li> <li>• Гипертрофическая кардиомиопатия, стенокардия, нарушения ритма / Hypertrophic cardiomyopathy, angina pectoris/arrhythmias</li> <li>• Инсульты и транзиторные ишемические атаки / Strokes and transient ischemic attacks</li> <li>• Остеопения и остеопороз / Osteopenia and osteoporosis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                          |

на неселектированной выборке из 499 мужчин, страдающих гипертрофией левого желудочка, было выявлено 8 пациентов с БФ (1,6 %) [53]. Наконец, стоит упомянуть крупное европейское исследование, выявившее БФ у 0,5–0,9 % пациентов, в молодом возрасте (18–55 лет) перенесших ОНМК ( $n = 5023$ ); интересно, что некоторые мутации, продемонстрировавшие очевидное преобладание в группе больных, не встречаются при классической форме заболевания и, возможно, ассоциированы с новым «церебральным» подтипом болезни [90]. Все эти данные подчеркивают целесообразность раннего выявления даже атипичных, «легких» разновидностей БФ. Между тем своевременное начало патогенетической терапии могло бы предотвратить развитие новых клинических проявлений и затормозить прогрессирование уже имеющихся состояний.

В связи с тем что эффективность лечения зависит от возраста пациента, важное значение приобретает ранняя диагностика заболевания в группах высокого риска. В первую очередь к ним относятся дети и подростки с заболеваниями, «маскирующи-

ми» БФ, такими как ревматоидный артрит / острая ревматическая лихорадка и васкулит [9]. Проведенные расчеты показывают, что ежегодный обязательный скрининг БФ среди примерно 23 000 детей в возрасте до 18 лет, принадлежащих к этой группе риска, путем определения концентрации Lyso-Gb3 в сухих пятнах крови и молекулярной диагностики мутаций в гене *GLA* экономически оправдан [10]. Последующая патогенетическая терапия приведет к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни больных.

К группам риска по БФ среди взрослых относятся пациенты с гипертрофией миокарда левого желудочка неясного генеза, молодые пациенты с инфарктами и ОНМК, с хронической болезнью почек, протеинурией или микроальбуминурией [103, 119, 124]. Возраст-зависимые диагностические процедуры включают определение активности  $\alpha$ -галактозидазы А у мужчин и, в некоторых случаях, у женщин. При недиагностических значениях активности фермента у мужчин в районе 5–10 % для подтверждения диагноза необходимо генетическое тестирование. Для идентификации



атипичных вариантов заболевания рекомендуется измерение содержания Lyso-Gb3. Высокочувствительным биомаркером для определения кардиологических включений считается тропонин T (hsTNT).

#### *Биохимические основы патогенеза*

БФ развивается вследствие врожденных ошибок катаболизма гликофинголипидов, возникающих при снижении или полном отсутствии активности лизосомной  $\alpha$ -галактозидазы А. При тяжелой классической форме заболевания активность фермента полностью отсутствует. У гетерозиготных женщин, так же как при атипичных вариантах заболевания, остаточная активность  $\alpha$ -галактозидазы А может составлять от 5 до 35 % [90].

Фермент состоит из 398 аминокислот, молекулярный вес 45,4 кД [33]. Зрелый фермент представлен гомодимером, основной функцией которого является отщепление терминального остатка  $\alpha$ -D-галактозы в олигосахаридной цепи нейтральных гликофинголипидов. Гликофинголипиды входят в состав клеточных и внутриклеточных мембран, антигенов групп крови В, В1 и Р1 и находятся в ассоциации с плазменными липопротеинами, в первую очередь с липопротеинами низкой плотности.

При отсутствии или недостаточности  $\alpha$ -галактозидазы А глоботриаосилцерамид (Gb3), который также известен как церамидтригексазид, дигалактозилцерамид и другие гликофинголипиды накапливаются в плазме и лизосомах эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, эпителиальных и перителиальных клеток большинства внутренних органов — почек, сердца, нервной системы и других тканей [90]. При морфологическом исследовании аутопсийного материала во многих тканях выявляются отложения кристаллических гликофинголипидов, имеющих форму «мальтийского креста» и характеризующихся двойным лучепреломлением в поляризованном свете.

В плазме крови гомизиготных мужчин и в меньшей степени гетерозиготных женщин накапливается также высокогидрофильный деасиллированный Gb3 — глоботриаосилсфингозин или Lyso-Gb3 [17], индуцирующий накопление Gb3 в плазме крови больных, пролиферацию гладкомышечных клеток и ингибирующий активность  $\alpha$ -галактозидазы А.

#### *Картирование и идентификация гена GLA*

С использованием метода соматической гибридизации ген *GLA* был локализован в X-хромосоме. В дальнейшем из тканеспецифической библиотеки генов печени человека была изолирована кДНК

гена *GLA* [32]. Определена полная нуклеотидная последовательность гена *GLA*, состоящего из 7 экзонов, распределенных на площади в 12 кб геномной ДНК [38].

#### *Мутации в гене GLA*

Первые доказательства причастности гена *GLA* к БФ были получены при идентификации у 5 больных методом блот-гибридизации по Саузерну крупных внутригенных перестроек, варьирующих по величине от 0,4 до 5,5 кб [28]. В этом же исследовании еще у одного пациента была найдена первая миссенс-мутация в гене *GLA*, влияющая на кинетические свойства и стабильность фермента. В настоящее время в гене *GLA* идентифицировано несколько сотен мутаций, большинство из которых (около 70 %) миссенс-типа и около 20 % сопровождаются преждевременной терминацией трансляции — нонсенс-мутации и микроперестройки со сдвигом рамки считывания [1, 19, 43, 49, 72, 74]. Одна из сплайсинговых мутаций в гене *GLA* — IVS4 + 919G>A — распространена в Юго-Восточной Азии и ассоциирована исключительно с «кардиологическим» вариантом БФ [77].

#### *Экспериментальные модели*

Создана трансгенная «нокаут»-линия мышей *Gla*(-/-), в которой активность  $\alpha$ -галактозидазы А полностью отсутствует [92]. До 10 нед. мутантные мыши развиваются без особенностей. Однако при ультраструктурном анализе и конфокальной микроскопии в их почках и культивируемых фибробластах обнаруживаются концентрические ламеллярные включения, специфичные для  $\alpha$ -D-галактозиловых остатков. Липидный анализ подтвердил наличие отложений церамидтригексазида в печени и почках мутантных животных. С возрастом накопления Gb3 увеличиваются. Морфологическое исследование *Gla*-дефицитных мышей показал субклиническую потерю клеток Купфера в печени и макрофагов в коже при отсутствии видимых гистологических аномалий в эндотелиальных клетках.

Лечение мутантных мышей путем трансплантации клеток костного мозга, полученных от нормальных животных, приводит к снижению уровня отложений Gb3 в печени, селезенке, сердце, причем это снижение прямо коррелирует с повышением активности  $\alpha$ -галактозидазы А [93].

Предложена стратегия молекулярной терапии БФ, направленная на повышение остаточной активности  $\alpha$ -галактозидазы А [52]. Она основана на использовании конкурентных ингибиторов, действующих как «химические шапероны» при

субингибиторных внутриклеточных концентрациях фермента. Показано, что 1-деоксигалактоноэримизин (1-deoxygalactonojirimycin, DGJ), потенциальный конкурентный ингибитор  $\alpha$ -галактозидазы А, эффективно увеличивает активность фермента в лимфоцитах больных [18]. По-видимому, DGJ ускоряет транспорт и созревание мутантного фермента. При оральном назначении DGJ трансгенным мышам с гиперэкспрессией мутантной  $\alpha$ -галактозидазы А наблюдали значительное увеличение активности фермента в некоторых органах.

При трансдукции кДНК нормального гена *GLA* человека в культивируемые эмбриональные фибробласты, полученные от мышей «нокаут»-линии *Gla*(-/-), восстанавливается активность  $\alpha$ -галактозидазы и происходит коррекция  $\alpha$ -D-галактозиловых отложений. Генотерапевтические исследования, проведенные на модельной линии *Gla*-дефицитных мышей, подтвердили принципиальную возможность использования этого подхода для лечения пациентов с БФ [99, 118]. После инъекции рекомбинантного аденоассоциированного вектора, содержащего нормальный ген *GLA*, в портальную вену *Gla*-дефицитных мышей или внутримышечно активность  $\alpha$ -галактозидазы А в различных органах поднималась до 5–20 % и сохранялась на таком уровне в течение 30 нед. без формирования антител. При этом накопления Gb3 в этих органах и признаки гипертрофии миокарда исчезали спустя 25 нед. после однократной инъекции [70, 117].

#### Лабораторная диагностика и лечение

Диагностика БФ не может быть основана только на клинических проявлениях заболевания. В ряде случаев информативными могут быть МРТ головного мозга и ангиография. Однако для подтверждения диагноза требуется комплексное биохимическое обследование пациента [78]. В моче диагностически значимыми являются протеинурия, гематурия, наличие липидных глобул в виде «мальтийского креста», клеток почечного эпителия, полиурия, гипоизостенурия и экскреция Gb3/креатинина. Последний показатель наиболее специфичный [37], и современные методологии позволяют определять его в высушенных на фильтровальной бумаге пятнах мочи [20, 98].

При общем анализе крови могут наблюдаться признаки анемии, ретикулоцитоза, повышенной свертываемости. Наряду с этими неспецифическими лабораторными данными, специфичными для БФ являются отсутствие или резкое снижение активности  $\alpha$ -галактозидазы А в лейкоцитах и фибробластах и повышенное содержание Gb3 и Lyso-Gb3 в плазме, причем последний маркер более чув-

ствительный. Так, определение содержания  $\alpha$ -Gal А позволяет диагностировать заболевание у женщин только в 8,6 % случаев, тогда как эффективность Lyso-Gb3-теста достигает 74,4 % [25]. Наиболее чувствительный биохимический критерий диагностики основан на определении в высушенных пятнах крови соотношения  $\alpha$ -Gal А / Lyso-Gb3. Этот тест позволяет выявлять женщин, гетерозиготных по мутациям в гене *GLA*, с вероятностью, приближающейся к 100 %. Попутно отметим, что повышенное содержание Lyso-Gb3 в высушенных пятнах крови — одно из вторичных проявлений нейронопатических форм мукополисахаридозов I, II и III типов и не наблюдается при мукополисахаридозах IV и VI типов [24].

ФЗТ БФ доступна с 2001 г. в Европе и с 2003 г. в США. Ее эффективность показана во многих исследованиях [34, 48, 50, 58, 94, 96, 105–107, 116, 122, 130]. Для получения рекомбинантного фермента используют различные технологии (агалсидаза-бета, Фабразим, агалсидаза-альфа, Реплагал). Поскольку для БФ характерен высокий уровень клинического полиморфизма, разработаны рекомендации, касающиеся тех целей, которые должны быть достигнуты при одновременной коррекции патологических процессов в различных системах и органах больного [13, 129]. При этом лечение пациентов должно носить индивидуальный характер в зависимости от общей клинической картины заболевания.

Показано, что агалсидаза-альфа предотвращает развитие некоторых тяжелых проявлений заболевания, таких как гипертрофия левого желудочка [57]. 10-летний опыт ФЗТ, основанный на внутривенном введении агалсидазы-бета (1 мг / 1 кг / 2 нед.), также показал ее безопасность и эффективность [56]. В 81 % случаев у взрослых пациентов на протяжении всего курса лечения не наблюдалось тяжелых клинических проявлений болезни, таких как ОНМК, необходимость в пожизненной заместительной почечной терапии, выраженная сердечная недостаточность. Частота смертельных исходов составила 6 %, наблюдалось уменьшение количества или полное исчезновение острых приступов заболевания. Эффективность используемого подхода зависит от степени хронической болезни почек и возраста пациента в момент начала терапии. При позднем начале лечения и тяжелой почечной патологии не удастся предотвратить прогрессирование заболевания, особенно в отношении почечных, кардиологических и церебральных проявлений.

Показала свою эффективность и СРТ БФ, основанная на пероральном введении миглустата, стабилизирующего специфические мутантные

формы  $\alpha$ -галактозидазы А [59, 69, 79]. На стадии доклинических испытаний находятся ферментозаместительные препараты второго поколения (Pegunigalsidase-alfa, Moss-aGal), CPT (Venglustat and Lucerastat), генная терапия, мРНК и геномное редактирование [122].

Обобщение результатов ФЗТ БФ у взрослых мужчин, опубликованных до января 2017 г. (всего 166 публикаций, включая 36 работ по результатам клинических испытаний), позволило получить оценку ее клинической эффективности в отношении различных органов и систем [58]. Лечение приводит к значительному снижению содержания Gb3 в плазме крови и моче (маркер эффективности терапии), а также в дифференцированных клетках печени, сердца и кожи, наблюдается медленное снижение скорости гломерулярной фильтрации, уменьшение или стабилизация массы левого желудочка и толщины сердечной стенки. Улучшение качества жизни происходит также за счет нормализации некоторых показателей нервной системы и снижения частоты и силы абдоминальных болей. Хорошие результаты могут быть получены при раннем начале лечения до развития хронической почечной недостаточности или фиброза миокарда. Подчеркивается необходимость разработки индивидуальных методов терапии в зависимости от тяжести течения заболевания и вовлеченности в патологический процесс различных органов и систем больного [83].

#### *Клинический случай БФ*

Мальчик, 12 лет 2 мес., впервые госпитализирован в стационар для обследования в связи с выявлением БФ по данным молекулярно-генетического исследования (мутация R301L в гене *GLA*), в связи с наличием случаев БФ в семье.

Наследственность. В семье 2 случая доказанной БФ. Мать — носительница, 35 лет (мутация R301L), имеющая клинические проявления заболевания: акропарестезии, ангиокератомы, гипертрофию миокарда левого желудочка, синусовую брадикардию с пароксизмами, суправентрикулярную тахикардию. БФ у родного дяди мальчика, 40 лет (родной брат матери), мутация R301L: хроническая болезнь почек V стадии, получает заместительную почечную терапию гемодиализом, имеет анемию, акропарестезии, гипертрофию миокарда левого желудочка. Брат матери умер в 32 года от тяжелой болезни почек, предположительно БФ? Бабушка по материнской линии — смерть от инфаркта в возрасте 70 лет. Прабабушка по материнской линии — смерть от неизвестной причины в возрасте 40 лет.

Из анамнеза известно, что мальчик от первой беременности. Роды первые, срочные. Околоплодные воды зеленые, двойное обвитие пуповины вокруг шеи, не тугое. При рождении вес 3215 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В 7 мес.: синкопальное состояние, дважды приступы судорог, был осмотрен неврологом, диагноз: «Перинатальная энцефалопатия, гипертензионный синдром, эписиндром?» Назначен фенobarбитал. В 10 мес. отмечалось сохранение пароксизмальных расстройств, аффективно-респираторные кризы на фоне перинатальной энцефалопатии. В этом же возрасте перенес двустороннюю бронхопневмонию с дыхательной недостаточностью II степени, на фоне которой отмечалась гепатомегалия. В 2 г. 10 мес. продолжает наблюдаться неврологом с диагнозом «аффективно-респираторные приступы, гипертензионный синдром, дизартрия». Назначены препараты вальпроевой кислоты (принимал до 3,5 лет) и ацетазоламида.

К моменту госпитализации наблюдается офтальмологом (миопия слабой степени), ортопедом (нарушение осанки, плоскостопие II–III степени). С 11 лет беспокоят акропарестезии в нижних конечностях. В связи с выявлением БФ у дяди, обследованы родственники — у мальчика выявлена мутация R301L в гемизиготном состоянии. Госпитализирован для обследования и выявления нарушения функций органов-мишеней и решения вопроса времени начала ФЗТ.

В стационаре в возрасте 12 лет 2 мес. установлен диагноз «БФ. Акропарестезии». При осмотре: рост 172 см (+3,68), вес 81 кг (+68). Размеры полостей сердца по верхней границе нормы, гипертрофии миокарда нет. Имеет место повышение скорости клубочковой фильтрации до 182 мл/мин по пробе Реберга и до 169 мл/мин по пробе Шварца. Показана ФЗТ в связи с неблагоприятным прогнозом по поражению почек по данным семейного анамнеза в структуре основного заболевания. ФЗТ не была начата в связи со сложностями обеспечения препаратом на момент подтверждения диагноза.

При дальнейшем наблюдении: в 13 лет 2 мес. ОРВИ. СОЭ 31 мм/ч. Пневмония? Рентген без инфильтративных изменений (криз Фабри?). 13 лет 3 мес. ОРВИ. СОЭ 51 мм/ч, в динамике 38 мм/ч, С-реактивный белок 93,3 (криз Фабри?). Назначен бициллин. В 13 лет 4 мес. вновь лихорадка до 39,5 °С без катаральных явлений. СОЭ 60 мм/ч. Диагноз: «ОРВИ! (криз Фабри?)». В 13 лет 7 мес. госпитализирован в Детскую городскую больницу № 19 для обследования в динамике: поражения почек не выявлено. По данным УЗИ сердца толщина



миокарда по верхней границе нормы относительно роста. Выписан с диагнозом: «БФ. Осложнения: Полинейропатия правой кисти легкой степени. Вегетососудистая дистония по симпатикотоническому типу, гипертензивный вариант. Головные боли смешанного генеза. Нарушение ритма сердца: дисфункция синусового узла, неустойчивая желудочковая тахикардия. Сопутствующий: синдром Фрейли. Миопия слабой степени». Был собран врачебный консилиум, по решению которого мальчику рекомендована ФЗТ. Терапия не была инициирована. При дальнейшем наблюдении: в 14 лет 4 мес. перенес флегмонозный аппендицит (прооперирован). С 14 лет 10 мес. мальчик активно предъявляет жалобы на парестезии и боли в руках и ногах; появились следы белка в анализах мочи. В 15 лет 4 мес. удаление фолликулярной опухоли щитовидной железы (случайная находка по данным УЗИ).

В 15,5 лет обследование в СПбГПМУ перед стартом ФЗТ: рост 183 см (+2δ), вес 95 кг (+3,7δ). Жалобы на периодические боли в ногах и руках, быструю утомляемость, заторможенность. По данным ЭКГ: синусовая брадикардия. По данным УЗИ сердца признаков гипертрофической кардиомиопатии нет. Нарушений функции почек нет. Ангирокератом нет. Интеллект соответствует возрасту, учится в 9 классе. Начата ФЗТ агалсидазой-бета. Диагноз основной: «БФ. Осложнения: Полинейропатия конечностей. Головные боли смешанного генеза. Пароксизмальные состояния. Сопутствующий: Дискинезия желчевыводящих путей». Состояние после удаления фолликулярной опухоли щитовидной железы: ФЗТ переносит удовлетворительно, отмечалась положительная динамика по акропарестезиям, улучшение переносимости физических нагрузок. Матери мальчика и дяде также начата ФЗТ агалсидазой-бета с положительной динамикой состояния у матери и стабилизацией состояния у дяди. В настоящий момент все члены данной семьи продолжают ФЗТ.

## БОЛЕЗНЬ ГОШЕ, ГЛИКОСФИНГОЛИПИДОЗ I–III ТИПОВ

### *Клиника и эпидемиология*

Болезнь Гоше, или глюкоцереброзидный липидоз — это аутосомно-рецессивное лизосомное заболевание, для которого характерен значительный клинический полиморфизм. В зависимости от дебюта и ведущих клинических проявлений БГ традиционно разделяют на три типа: I — нейроналопатический, II — острый нейроналопатический, III — подострый нейроналопатический [12, 46]. Все типы БГ обусловлены нарушением катаболизма глюкоцереброзидов вследствие наследственного

дефицита лизосомного фермента глюкоцереброзидазы.

Наиболее частый — I тип заболевания, при котором неврологические изменения слабо выражены. Ведущие клинические проявления ювенильной нейроналопатической болезни Гоше I типа выражаются в гематологических нарушениях с гиперспленическим синдромом, поражением костной системы (хронические костные боли, костные кризы, остеонекрозы, остеопения, остеопороз, патологические переломы), гепатомегалией. Одной из главных причин инвалидизации больных является остеолитическая деструкция скелета, обусловленная накоплением липидов в остеокластах. Периодически повторяющиеся костные кризы в форме острой боли в головках бедренной и плечевой костей, в теле позвонков или седалищных костях, развивающейся вследствие инфаркта костного мозга, могут приводить к временному обездвиживанию больного. На рентгенограмме выявляются признаки остеопороза, истончение кортикального слоя. Дети отстают в физическом и половом развитии. Один из первых выявляемых симптомов — спленомегалия. Размеры селезенки могут превышать нормальные в 10–20 раз при наличии умеренной гепатомегалии. Возможно развитие портальной гипертензии, цирроза, асцита. Патологические процессы в селезенке и костном мозге приводят к развитию нормоцитарной анемии, тромбоцитопении, лейкопении или панцитопении. Для пациентов с БГ характерны: образование гематом при малой травматизации, носовые и слизистые кровотечения, постоянная усталость вследствие анемии. Возможен дефицит некоторых факторов свертывания крови, что связано, по-видимому, не только с недостаточным их образованием в печени, функция которой нарушена, но также с абсорбцией их накапливаемым глюкозилцерамидом [131]. Больные склонны к бактериальным и вирусным инфекциям, в том числе из-за нарушения хемотаксиса нейтрофилов. Поражение костей при БГ встречается у 75 % пациентов. Факторами риска тяжелого поражения костной системы являются мужской пол и спленэктомия. При их сочетании тяжелые костные кризы со множественными переломами костей развиваются за несколько лет, приводя к инвалидизации пациентов и значительному снижению качества жизни. Более редким поражением при БГ считается вовлечение легких в патологический процесс. Происходит инфильтрация ткани легких клетками Гоше, что ведет к некрозу окружающих клеток и фиброзу в дальнейшем. Клинически это проявляется нарастающей картиной обструктивного поражения легких, что может привести



к выраженной дыхательной недостаточности с легочной гипертензией [82]. При микроскопическом исследовании макрофагов обнаруживаются крупные, лишенные вакуолей клетки с накопленным в лизосомах цереброзидом — клетки Гоше. В ряде случаев диагноз может быть поставлен в первую неделю жизни. В то же время описаны случаи первичной диагностики БГ I типа в старческом возрасте.

Острая инфантильная форма БГ II типа дебютирует в первом полугодии. Для нее типичны неврологические нарушения в виде бульбарных расстройств, ретрофлексии головы, поражения глазодвигательных нервов, страбизма, дисфагии, ларингеального стридора с постепенным развитием картины децеребрационной ригидности. Уже к 6 мес. развиваются тяжелые судорожные приступы, гипертонус, апноэ, выраженная задержка умственного развития, кахексия. В соматическом статусе отмечается значительное увеличение печени и селезенки — гепатоспленомегалия. Витальный прогноз при данной форме крайне неблагоприятен. Дети погибают, обычно, в возрасте до одного года от дыхательных расстройств в результате аспираций и бронхопневмоний.

Ювенильные и взрослые формы хронического церебрального типа III БГ характеризуются варьирующим дебютом. Гепатоспленомегалия обычно предшествует неврологическим нарушениям, причем в некоторых случаях селезенка достигает гигантских размеров. Неврологические проявления возникают, как правило, в возрасте 6–15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Затем развиваются: экстрапирамидные нарушения (атаксия, ларингоспазм, спастическая параплегия), судороги, супрануклеарная офтальмоплегия, изменение поведения и прогрессирующая деменция. Типичный начальный признак поражения центральной нервной системы (ЦНС) — горизонтальный парез взора. Этот симптом может появиться позже висцеромегалии, и ребенок долгое время может расцениваться как пациент с I типом болезни. Поэтому у детей с БГ важно проводить регулярное офтальмологическое обследование с объективной оценкой движения глазных яблок. Клетки Гоше при II и III типах заболевания обнаруживаются в костном мозге, паренхиматозных органах (селезенке, печени, легких, почках), нейронах мозга. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III типа может достигать 12–17 лет, в единичных случаях — до 30–40 лет.

Частота БГ I типа, в среднем, составляет от 1 : 40 000 до 1 : 60 000 новорожденных, типы II и III встречаются вдвое реже. Однако среди евреев-ашкеназов ювенильная ненейропатическая форма БГ I типа является преобладающей среди наследственных заболеваний — 1 : 800 [29]. В 1982 г. было зарегистрировано свыше 20 000 случаев БГ в США, причем более двух третей из них приходилось на евреев восточно-европейского происхождения. Частота гетерозигот среди американских евреев достигает 1 : 13 и несколько ниже в Израиле — по оценкам разных авторов, от 4 до 4,6 %. В отличие от типа I две последние формы заболевания не являются преобладающими среди евреев-ашкеназов. Самая большая группа пациентов с хронической нейропатической формой заболевания зарегистрирована в Швеции [42]. В России, по данным переписи населения 2014 г., частота больных составила 1 : 440 000 [14].

#### *Биохимические основы патогенеза болезни Гоше*

Все типы БГ обусловлены наследственной недостаточностью глюкоцереброзидазы — фермента, участвующего в расщеплении бета-глюкоцереброзида на церамид и глюкозу [22]. В результате происходит накопление бета-глюкоцереброзида в лизосомах макрофагов при I типе заболевания и клетках других органов при типах II и III. Зрелый фермент состоит из 497 аминокислот. В 1965 г. впервые у пациентов с БГ I типа был обнаружен дефект глюкоцереброзидазы в селезенке, где в норме этот фермент присутствует в большом количестве [35]. Каталитическая активность фермента при взрослых нецеребральных формах составляет около 15 %, а при неврологических формах типа II и III — только 2–3 % нормального уровня [97]. При слиянии культивируемых фибробластов пациентов с разными формами заболевания комплементации дефектов по глюкоцереброзидазной активности не достигается, что свидетельствует о существовании одного локуса, ответственного за развитие разных типов БГ [61]. Разработаны эффективные биохимические тесты, позволяющие диагностировать гомо- и гетерозигот. Эти тесты основаны на разделении и количественной оценке нейтральных гликофинголипидов методами тонкослойной и газовой-жидкостной хроматографии [44].

#### *Картирование и идентификация гена GBA*

Ген глюкоцереброзидазы — *GBA* — картирован в длинном плече хромосомы 1 в области 1q21-q23 [110]. В этом же районе обнаружен псевдоген, высоко гомологичный функциональному гену *GBA*.

кДНК *GBA* содержит два потенциально стартовых кодона в открытой рамке считывания [113]. Сигнальные пептиды, начинающиеся с каждого из этих ATG-кодонов, различаются по своей гидрофобности. Любой из образующихся продуктов трансляции обладает каталитической активностью в культивируемых фибробластах, и эта активность проявляется преимущественно в лизосомах.

#### Мутации в гене *GBA*

В настоящее время идентифицировано более 400 мутаций в гене *GBA* у пациентов с различными формами БГ. Подавляющее большинство из них — однонуклеотидные замены, обнаружены также небольшие делеции, инсерции и сплайсинговые мутации. Протяженные структурные нарушения не характерны для гена *GBA*. Наиболее частой мутацией у больных I типом является A-G-транзиция в 9-м экзоне гена, сопровождающаяся заменой аспарагина на серин в 370-м положении белка — N370S [67, 133]. Частота этой замены среди пациентов евреев-ашкеназов превышает 70 %, а среди пациентов I типа не еврейского происхождения достигает 26 % [127]. В гомозиготном состоянии мутация обуславливает мягкое течение БГ без неврологической симптоматики [111]. Когда данное нарушение находится в компаунде с другими мутациями, клиника заболевания может значительно варьировать. В опытах *in vitro* было показано, что активность мутантной глюкоцереброзидазы с N370S-заменой существенно зависит от pH в лизосомах интактных клеток [123]. Это частично объясняет наблюдаемую клиническую гетерогенность различных вариантов болезни, связанных с данным генетическим дефектом. Прямые скринирующие исследования показали, что популяционная частота N370S среди евреев-ашкеназов достигает 4,7 %, частота гетерозигот — 8,9 %, частота больных в семьях, где оба супруга принадлежат той же этнической группе, составляет 1 : 450 [133]. Реальная частота рождения больных в исследуемой популяции не превышает 1 : 600. Расхождения в этих оценках могут объясняться тем, что часть детей с наиболее тяжелыми формами могут погибать в период внутриутробного развития.

Вскоре была обнаружена вторая мажорная мутация среди пациентов еврейского происхождения — инсерция второго гуанина в 84-й позиции гена *GBA* — 84GG [29]. Ее частота достигает 75 %, а в сумме две мутации перекрывают 95 % всех мутантных аллелей пациентов из группы евреев-ашкеназов. Эти оценки делают экономически оправданным организацию скринирующих исследований среди населения данной этнической

группы с целью выявления гетерозигот и проведения последующих профилактических мероприятий. Специфичной для больных еврейского происхождения, но менее распространенной, чем предыдущие две мутации, является сплайсинговая мутация IVS2+1 G-A, сопровождающаяся вырезанием второго экзона гена *GBA* [30, 66]. Подобная замена обнаружена также в псевдогене *GBA*. Эта мутация полностью инактивирует глюкоцереброзидазу и обнаруживается у пациентов с более тяжелыми формами заболевания. Ее частота среди мутантных аллелей в популяции евреев-ашкеназов составляет 3,4 %.

Самая распространенная мутация при неврологических формах заболевания типов II и III — T-C-замена в 10-м экзоне гена *GBA*, приводящая к замещению лейцина на пролин в 444-м положении глюкоцереброзидазы — L444P [120]. Оказалось, что эта мутация находится в гомозиготном состоянии у пациентов с ювенильными и взрослыми формами заболевания типа III в шведской популяции. Общая частота L444P-замены у пациентов с БГ не еврейского происхождения в Великобритании равна 35 % [127]. У 20 % пациентов I типа также находят данную замену, но только в состоянии компаунда с другими более «мягкими» мутациями, такими как A1226G или 84GG. Суммарная частота четырех мутаций — L444P и трех специфических мутаций, наиболее часто встречающихся в популяции евреев-ашкеназов, N370S, 84GG и IVS2+1 G-A, — среди пациентов с I нецеребральной формой заболевания достигает 97,5 % [30]. У неврологических пациентов II типа были обнаружены необычные мутантные аллели, включающие наряду с L444P еще две или три точковые замены в 10-м экзоне гена в *цис*-положении. Интересно подчеркнуть, что каждая из замен в «сложном» аллеле присутствует в псевдогене *GBA*. Подобное сходство, несомненно, указывает на фундаментальную роль псевдогена в образовании мутаций в гене *GBA* [112, 113]. Частой мутацией при БГ у пациентов нееврейского происхождения является еще одна замена в 10-м экзоне гена, сопровождающаяся заменой аргинина на цистеин в 463-м положении глюкоцереброзидазы — R463C [64]. Эта мутация в компаунде с L444P обнаруживается у пациентов с острым течением заболевания и неврологической симптоматикой.

Интересно отметить, что присутствие в гене *GBA* гетерозиготных мутаций L444P, N370S и некоторых других в 5–6 раз увеличивает риск развития болезни Паркинсона. Подобные мутации обнаруживаются у 4–5 % пациентов, причем, часто, с ранними формами паркинсонизма.

### Экспериментальные модели болезни Гоше

Создана трансгенная линия мышей с делецией экзонов 9 и 10 гена *Gba* и недостаточностью глюкоцереброзидазы [51]. Мутантные животные имеют фенотип, сходный с БГ I типа. У них развиваются спленомегалия, микроцитическая анемия, в костном мозге, селезенке и почках присутствуют крупные клетки с накоплениями цереброзида, сходные с клетками Гоше. При трансплантации мутантным животным костного мозга от совместимых нормальных мышей-доноров, также как при ретровирусном переносе нормального гена *Gba*, достигалась коррекция фенотипических проявлений БГ. После 5–6 мес. лечения с использованием каждой из этих процедур увеличивалась активность глюкоцереброзидазы и снижалось число клеток Гоше. Эти результаты указывают на перспективность как трансплантации костного мозга, так и генотерапии для лечения БГ.

### Лабораторная диагностика и лечение

БГ можно заподозрить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и костными нарушениями, подтверждаемыми рентгенографией длинных трубчатых костей [14]. Основа современной биохимической диагностики БГ состоит в снижении активности кислой  $\beta$ -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови ниже 30 % нормы и повышение в плазме крови содержания хитотриозидазы — гидролитического фермента, который синтезируется активированными макрофагами. Характерным диагностическим признаком заболевания является наличие клеток Гоше при морфологическом исследовании костного мозга. Диагноз считается полностью доказанным при идентификации у пациента мутаций в гене *GBA*.

Были предложены различные подходы для симптоматического лечения БГ [14]. В общем случае спленэктомия, оперативное лечение костных кризов и инвазивные диагностические вмешательства (повторные пункции костного мозга и биопсия внутренних органов) для пациентов с БГ противопоказаны. Не эффективно также назначение глюкокортикоидов с целью купирования цитопенического синдрома. Для замедления потери костной массы, повышения прочности костей и предотвращения их переломов в комплексной терапии применяют альфакальцидол и препараты кальция [2].

Цель патогенетического лечения состоит в снижении липидных накоплений, устранении болевого синдрома, ослаблении цитопении, сокращении размеров селезенки и печени, предупреждении необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов. В опытах

на экспериментальных моделях была показана эффективность трансплантации костного мозга и генотерапии, приводящих к исчезновению некоторых фенотипических проявлений БГ у мутантных мышей [51]. Успешно осуществлен ретровирусный перенос нормальной кДНК гена *GBA in vitro* и достигнута коррекция глюкоцереброзидазной активности в культуре мутантных фибробластов [112] и клеток крови пациентов с БГ [55]. Однако как трансплантация костного мозга, так и генотерапия не используются в настоящее время для лечения пациентов.

Более эффективными оказались методы ФЗТ. Впервые значительный терапевтический эффект при лечении пациентов с ювенильными и взрослыми формами заболевания наблюдали при систематических внутривенных инфузиях плацентарной глюкоцереброзидазы или ее модифицированного гомолога — аллглюцеразы [23, 31]. При этом лучший результат был достигнут при введении экзогенного фермента в лизосомы макрофагов. ФЗТ БГ применяется в различных странах Европы и Америки уже более 20 лет.

В России зарегистрировано два лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы: имиглюцераза (Церезим) и велаглюцераза альфа (Вприв) [12]. У взрослых пациентов с тяжелыми проявлениями БГ I типа начальная доза имиглюцеразы/велаглюцеразы составляет 30 Ед на кг веса тела в виде внутривенной капельной инфузии каждые 2 нед. В дальнейшем доза препарата может снижаться до поддерживающей — 7,5–15 Ед/кг 1–2 раза в месяц (пожизненно). Для достижения максимального эффекта необходима разработка индивидуального плана лечения, основанного на экспертной оценке, которая может быть получена в специализированных медицинских учреждениях — Центре Гоше на базе научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» или ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Разрабатываются и альтернативные подходы для лечения болезни Гоше I типа. С 2006 по 2015 г. прошел 2-ю и 3-ю фазу клинических испытаний новый препарат для СРТ — элиглустат, эффективность которого оказалась сопоставима с ФЗТ [21]. В 2014–2015 гг. элиглустат был зарегистрирован в США и ЕС как препарат первой линии для лечения взрослых пациентов с БГ I типа. В 2016 г. элиглустат был зарегистрирован в РФ, а с 2017 г.



включен в программу «7 нозологий» [14]. НМИЦ гематологии располагает 10-летним опытом применения элиглустата у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой БГ. Таким образом, СРТ показала свою эффективность при лечении взрослых пациентов. Однако требуются дальнейшие наблюдения для оценки эффективности элиглустата в зависимости от клинического состояния и возраста больного в момент начала терапии, его генотипического статуса по метаболитору CYP2D6, необходимой дозировки и периодичности введения препарата, устойчивости полученных положительных результатов, взаимодействия с ФЗТ и определения побочных эффектов при длительном лечении [40, 84, 85].

Продолжается поиск других биомаркеров для терапии БГ. Так, при изучении молекулярной природы патологических процессов, развивающихся у больных в селезенке, печени, легких, костном мозге и других органах и тканях, было показано, что в контроле накопления глюкозилцерамида и последующего воспалительного ответа важную роль играет активация комплемента C5a и его рецептора (C5aR1), ведущая к производству провоспалительных цитокинов [94]. В то время как мыши с наследственной недостаточностью глюкоцереброзидазы умирают в течение 4–5 нед., при дополнительной инактивации в этой мутантной линии C5aR1 продолжительность жизни мутантных животных значительно увеличивается. Тот же эффект наблюдается и у мышей дикого типа при фармакологическом ингибировании только глюкоцереброзидазы или этого фермента вместе с C5aR1. При БГ, так же как у экспериментальных животных, недостаточность глюкоцереброзидазы ассоциирована с образованием комплемент-активирующих специфических IgG аутоантител, ведущих к производству C5a и сдвигу баланса между синтезом и деградацией глюкозилцерамида. Таким образом, C5aR1 рассматривается в настоящее время в качестве перспективной биомаркера для лекарственной терапии БГ и, возможно, других лизосомных болезней накопления.

Ранее мы уже упоминали, что присутствие гетерозиготных мутаций в гене *GBA1* является одним из генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию болезни Паркинсона. Это второе по частоте нейродегенеративное заболевание, обусловленное накоплением нерастворимых белковых комплексов в специфических клетках мозга с последующей их гибелью по типу апоптоза. Главным компонентом этих комплексов является альфа-синуклеин — небольшой нейрональный белок, участвующий в образовании синапса.

Изучение взаимоотношений между глюкоцереброзидазой и альфа-синуклеином привело к разработке новой фармакологической шаперонотерапии БГ и *GBA1*-ассоциированной болезни Паркинсона [62]. Она основана на использовании небольших шаперонов, способных увеличивать активность глюкоцереброзидазы. Некоторые из них, такие как иминосакхара, амброксол, относятся к классу конкурентных ингибиторов глюкоцереброзидазы, другие неингибиторные шапероны или активаторы не конкурируют за активные сайты. В преклинических испытаниях *in vitro* и на животных моделях *GBA1*-ассоциированной болезни Паркинсона показано, что некоторые из этих шаперонов приводят к снижению уровня альфа-синуклеина.

#### *Болезнь Гоше, обусловленная недостаточностью сапозина С*

При некоторых формах БГ, клинически сходных с III типом заболевания, активность глюкоцереброзидазы сохраняется в пределах нормы, но отсутствует небольшой активаторный белок сапозин С из-за наличия специфических мутаций в гене просапазина — *PSAP* [41]. Просапазин — это полифункциональный белок, роль которого особенно важна при развитии нервной и репродуктивной систем. После синтеза просапазин расщепляется с образованием четырех белков, которые называются сапозинами А, В, С и D. Сапозины являются активаторами лизосомных ферментов, участвующих в деградации сфинголипидов, а сапозин С — активатором бета-глюкоцереброзидазы.

Для БГ, обусловленной недостаточностью сапозина С, характерен выраженный клинический полиморфизм. Описаны как неврологические, так и нецеребральные варианты заболевания. В первом случае у больных в возрасте 5–10 лет тяжелая неврологическая симптоматика проявляется в форме кратковременных потерь сознания, клонических судорог, генерализованных эпилептиформных приступов, пирамидных и экстрапирамидных нарушений, прогрессирующей офтальмоплегии. Больные, как правило, погибают во втором десятилетии жизни. При атипичных вариантах заболевания ведущими клиническими проявлениями становятся гепатоспленомегалия, остеопения, кахексия, анемия и тромбоцитопения [121]. В этом случае больные доживают до взрослого возраста, хотя продолжительность их жизни снижена.

Одна из первых мутаций в гене *PSAP*, обнаруженная у пациента с атипичной формой БГ, это трансверсия G-T в позиции 1154, приводящая к замене фенилаланина на цитозин в 385-м положении сапозина С [109]. У пациента с неврологической



формой БГ была идентифицирована трансверсия А-Т в сайте инициации трансляции гена *PSAP*, приводящая к комбинированной недостаточности сапозиннов В и С [108]. Подобный дефект был выявлен пренатально у сибса этого пациента [63].

Создана трансгенная линия мышей, дефицитных по сапозину С [115]. У мутантных животных в возрасте одного года начинает развиваться слабость передних конечностей и прогрессирующая атаксия, обусловленная селективной потерей клеток Пуркинье мозжечка и атрофией гранулярных клеток мозжечка, а также другими аномалиями в ЦНС. Отсутствие сапозина С ведет к умеренному накоплению глюкозил- и лактозилцерамида, а также их деацетилированных аналогов. Все это указывает на множественную роль сапозина С в гликофинголипидном катаболизме, так же как в функционировании ЦНС и сохранении целостности аксонов, независимо от его роли оптимизатора/стабилизатора кислой  $\beta$ -глюкозидазы.

## БОЛЕЗНЬ ФАРБЕРА, ЛИПОГРАНУЛЕМАТОЗ

### *Клиника и эпидемиология*

Болезнь Фарбера, или липогранулематоз, — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью лизосомной кислой церамидазы или N-ацилсфингозинамидогидролазы [16, 27]. Основной патогенетический механизм связан с накоплением большого количества липидов в клетках всех тканей больных и, особенно, в тканях, окружающих суставы. При классическом наиболее частом типе I болезнь проявляется в неонатальном периоде триадой признаков: (1) хриплым голосом, обусловленным гранулематозом и отеком гортани, (2) образованием множественных подкожных и подслизистых узелков (гранулем), локализованных на затылке, спине, в околосуставной области, а также по ходу сухожилий, в ротовой полости, области наружного слухового прохода, ноздрей и в других частях тела, и (3) деформацией и болями в суставах. Сопутствующими проявлениями липогранулематоза являются трудности с дыханием, обусловленные легочной недостаточностью, сплено- или реже гепатоспленомегалия, интеллектуальные расстройства, гипорефлексия, гипотрофия мышц. Со стороны органа зрения — дегенерация макулы, симптом «вишневой косточки», помутнение роговицы, катаракта. Смерть наступает в возрасте до 3 лет от дыхательной недостаточности.

Описаны более легкие варианты заболевания II и III типов с дебютом до 1,5 лет и большей продолжительностью жизни, которые не сопровождаются интеллектуальными расстройствами.

Самыми тяжелыми являются типы IV и V. Для них характерны тяжелые интеллектуальные нарушения, массивные отложения липидов в печени, селезенке, легких, лимфатических узлах, тимусе и прогрессирующее вовлечение в патологический процесс ЦНС, приводящее к параличам рук и ног (квадриплегии), генерализованным судорогам, потере речи и миоклоническим приступам.

Заболевание очень редкое. В настоящее время по всему миру описано около 100 случаев.

### *Биохимические основы патогенеза болезни Фарбера*

Лизосомный фермент кислая церамидаза катализирует отщепление от церамида свободных жирных кислот и его превращение в сфингозин. Этот фермент обладает и «обратной» энзиматической активностью, то есть способен синтезировать церамид из сфингозина и свободных жирных кислот. Синтез и деградация церамида происходят при разных pH — 6,0 и 4,5 соответственно. Предполагается, что фермент выполняет эти две разные функции в зависимости от его субклеточного расположения и локального pH [95].

Впервые кислая церамидаза человека была выделена в чистом виде из мочи и показано, что фермент содержит 117 аминокислотных остатков [75]. Зрелый фермент является гетеродимером, состоящим из негликозилированной  $\alpha$ -цепи и гликозилированной  $\beta$ -цепи, которые образуются после протеолитического расщепления белка-предшественника, состоящего из 395 аминокислот.

Недостаточность кислой церамидазы ведет к накоплению церамидов, которые относятся к группе сфинголипидов. Это происходит в лизосомах клеток многих органов, включая легкие, печень, кишечник, скелетные мышцы, хрящевую и костную ткань. Тяжесть течения липогранулематоза зависит от количества накопленных церамидов и их тканеспецифической локализации. В основе хронического деструктивного артрита при болезни Фарбера лежит сочетание эффектов, связанных с непосредственным отложением церамида в тканях, образующих сустав, с иммунологическими процессами аналогичными таковым при ревматоидном артрите. Так, например, известно, что накопление церамида в клетках синовиальной оболочки приводит к активации CD95-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген [47]. Активация кислой церамидазы блокирует церамид-опосредованную гибель клетки и ФНО- $\alpha$ -индуцированный апоптоз. Также известно, что кислая церамидаза ответственна за ФНО- $\alpha$ -опосредованную индукцию простаглан-

дина E2 [132]. Показано, что церамид является негативным регулятором продукции ФНО- $\alpha$ . Накопление клетками церамида может приводить к снижению синтеза ФНО- $\alpha$ , оказывать влияние на системный иммунный ответ и снижать сопротивляемость макроорганизма к инфекционным агентам.

#### *Картирование гена ASAH*

С использованием метода флуоресцентной гибридизации *in situ* ген N-ацилсфингозинамидагидролазы *ASAH* был картирован в области 8p22 [75]. Он занимает около 30 кб геномной ДНК и состоит из 14 экзонов. Ген экспрессируется во всех исследованных тканях человека, но особенно обильно в сердце и почках [68]. После биохимической изоляции фермента появилась возможность синтеза олигонуклеотидных зондов, с помощью которых из различных тканеспецифических библиотек генов была выделена и проклонирована полноразмерная кДНК гена *ASAH* [71]. Эта кДНК содержит 17 нетранслируемых нуклеотидов в 5'-области, открытую рамку считывания размером в 1185 нуклеотидов, способную кодировать белок, состоящий из 395 аминокислот и 110 нетранслируемых нуклеотидов в 3'-области.

#### *Мутации в гене ASAH1*

Идентификация миссенс-мутации Thr222Lys в кодирующей части гена *ASAH* у больного липогранулематозом стала окончательным доказательством его причастности к заболеванию [71]. В дальнейшем были найдены другие мутации в гене *ASAH*, спектр которых оказался различным у больных разных национальностей [26, 45, 87].

#### *Экспериментальные модели, лабораторная диагностика и лечение*

Болезнь Фарбера, как правило, диагностируется при наличии трех признаков: болезненные и постепенно деформирующиеся суставы, опухолевые образования кожи и прогрессирующая хрипота. Диагностически значимым является снижение активности кислой церамидазы в лейкоцитах. У большинства больных наблюдается экскреция церамида с мочой и повышенное содержание общего белка в спинномозговой жидкости. В гранулематозных узлах увеличенное содержание церамида, ганглиозидов и других гликолипидов. При гистологическом обследовании выявляются пенистые клетки в пунктате костного мозга и печени.

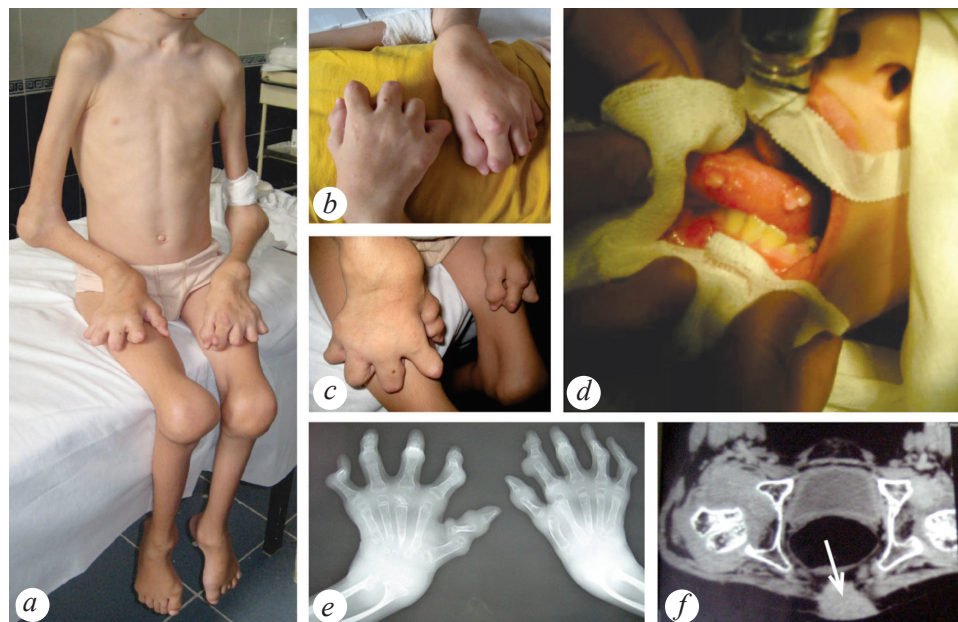
Методы патогенетической терапии болезни Фарбера не описаны. На ряде модельных объектов показана перспективность лечения этого заболевания

ингибиторами кислой сфингомиелиназы [26, 27]. В трансгенной линии мышей с наследственной недостаточностью кислой церамидазы наблюдается накопление церамида во многих органах мутантных животных и развиваются некоторые фенотипические проявления болезни Фарбера. Однако дополнительная инактивация в этой линии гена сфингомиелиназы приводит к снижению скорости накопления церамида у двойных мутантов и коррекции некоторых патологических проявлений заболевания. Эти результаты стали основанием для разработки фармакологической шаперонотерапии болезни Фарбера. Однако ингибирование кислой сфингомиелиназы с помощью амитриптилина в модельной линии мышей с недостаточностью кислой церамидазы оказалось токсичным для мутантных животных и приводило к их гибели в течение нескольких дней после проведенной процедуры. Эти результаты не позволяют использовать ингибиторы сфингомиелиназы данного класса в клинической практике. Требуются дальнейшие поиски биомиметиков для фармакологической шаперонотерапии болезни Фарбера.

Из доступных методов лечения в настоящий момент представляется возможным проведение трансплантации костного мозга для форм болезни без вовлечения ЦНС [73]. Эта процедура приводит к полному разрешению гранулем и контрактур суставов, значительно улучшая качество жизни пациентов [47]. Более перспективным методом лечения некоторых лизосомных болезней, включая болезнь Фарбера, считается трансплантация гематopoэтических стволовых клеток, геномодифицированных с использованием лентивирусных векторов [125]. Этот подход сочетает в себе элементы клеточной и генной терапии. На моделях приматов было показано, что аутологичная трансплантация гематopoэтических стволовых клеток, трансдуцированных лентивирусным вектором, содержащим кДНК гена кислой церамидазы человека, приводит к значительному снижению церамида в клетках печени и селезенки [126]. При введении этой конструкции мутантным мышам, моделирующим болезнь Фарбера, было отмечено ускорение роста, снижение уровня церамида и увеличение продолжительности жизни животных.

#### *Клинический случай болезни Фарбера*

Мальчик, 10 лет, поступил в клинику с жалобами на боли в коленных суставах, выраженную деформацию суставов верхних и нижних конечностей. Дебют в 6 мес. с развития контрактуры левого локтевого сустава, контрактур мелких суставов левой кисти, появления параклинической воспалительной



**Рисунок.** Пациент, 10 лет, болезнь Фарбера: *a* — общий вид (дефигурация с массивными конгломератами в области локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп); *b* и *c* — выраженная дефигурация кистей, деформация всех мелких суставов кистей, выраженные сгибательные контрактуры в проксимальных межфаланговых суставах; *d* — гранулемы на боковой поверхности языка; *e* — рентгенограмма кистей; *f* — на компьютерной томограмме крестцового отдела позвоночника определяется образование в области копчика

**Figure.** Patient, 10 years old, Farber's disease: *a* — general view of the patient (defiguration with massive conglomerates of the elbow, wrist, knee, ankle joints, small joints of the hands and feet); *b* and *c* — marked defiguration of the hands, deformity of all small joints of the hands, pronounced flexion contractures in the proximal interphalangeal joints; *d* — granulomas on the lateral surface of the tongue; *e* — X-ray of the hands; *f* — CT scan of the sacral spine, the presence of tumor formation coccygeal spine

активности в анализах крови (СОЭ 32 мм/ч). К полутора годам ребенок развил клинику тяжелого полиартрита с вовлечением плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп, с высокой воспалительной активностью. Кроме выраженного суставного синдрома выделялись низкие темповые весовые прибавки. Заболевание было расценено как ювенильный ревматоидный артрит, вариант Стилла, прогрессирующее течение. Ребенок получал гормонально-цитостатическую терапию, терапию внутривенным иммуноглобулином. На фоне терапии отмечалось прогрессирование заболевания. К трем годам присоединилось поражение гортани в виде множественных образований в подскладочном пространстве, которые трактовались как папилломатоз гортани. К этому моменту мальчик получал плаквенил, метилпреднизолон, метотрексат. Заболевание носило непрерывно-рецидивирующее течение, торпидное к проводимой терапии. Прогрессирование суставного синдрома привело к полной потере функций суставов верхних и нижних конечностей, формированию перипартикулярных конгломератов, фиброзных анкилозов,

множественных артрозов, подвывихов суставов (см. рисунок, *a*). В феврале 2012 г. отменен метипред, монотерапию метотрексатом получал не регулярно в связи с частыми респираторными заболеваниями. В мае 2012 г. ребенок госпитализирован в клинику. При поступлении обращало на себя внимание вынужденное положение тела с приведенными верхними и нижними конечностями, отсутствие опоры, выраженная мышечная атрофия, отсутствие подкожно-жировой клетчатки, грубый голос. По боковым поверхностям языка безболезненные образования хрящевой плотности до 1 см в диаметре (см. рисунок, *d*). Выраженное ограничение движений во всех отделах позвоночника и однотипные изменения во всех суставах: плечевых, локтевых, лучезапястных, проксимальных межфаланговых и дистальных межфаланговых суставах кистей, тазобедренных, коленных, голеностопных, межфаланговых суставах стоп). Вокруг всех суставов при осмотре определялись массивные перипартикулярные конгломераты без признаков местного воспаления, контрактуры, анкилозы, данные изменения оценивались в том числе лучевыми методами диагностики (см. рисунок, *b*, *c*, *e*, *f*). Опреде-



лялось плотноэластическое образование в области крестца. Параклинически проявления высокой воспалительной активности — СОЭ 12–33 мм/ч, СРБ 12–40 мг/л. Проводилась биопсия образований в области крестца, гранулем разной степени зрелости в области проксимальных межфаланговых суставов II пальца правой кисти и языка. Все элементы имели одинаковую гистологическую картину: гранулемы, представленные большим количеством ксантомных клеток, гигантскими клетками, соединительная ткань с явлениями гиалиноза, окраска на жир суданом положительная. При иммунологическом обследовании выявлены высокие уровни интерлейкина-1 $\beta$ . Было проведено генетическое типирование (профессор Т. Levade, университет Тулузы, Франция) в результате которого выявлено, что пациент имеет гомозиготную мутацию в 10-м экзоне (p.Arg254Gly) гена *ASAH*, а также является гомозиготным носителем следующих полиморфных вариантов с.214G>A (p.Val72Met), с.277A>G (p.Ile93Val), и с.737T>C (p.Val246Ala). На основании генетического типирования диагностирована болезнь Фарбера. Мальчику успешно проведена трансплантация костного мозга от неродственного донора. Клинически был отмечен быстрый эффект от трансплантации в виде разрешения контрактур с формированием гипермобильности суставов уже через 1,5 мес., однако в связи с отторжением трансплантата потребовалась повторная операция, после которой проводили ортопедическую коррекцию и реабилитацию.

В заключение хотелось бы отметить актуальность расширения знаний в области редкой наследственной патологии. С одной стороны, эффективность лечения болезней Фабри, Гоше и Фарбера с использованием любых стратегий определяется ранней диагностикой заболевания до начала развития тяжелых неврологических нарушений и жизнеугрожающих состояний, что существенно влияет на качество жизни пациентов. С другой стороны, повышенный интерес к данной группе заболеваний является движущим фактором для медицины и науки, приводит к пониманию биохимических основ патогенеза и использованию этих знаний для разработки новых терапевтических подходов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript and photos.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпищенко А.И., Алексеев В.В., Алипов А.Н. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., и др. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 3. С. 244–250. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1574
3. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика — путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 115–121. DOI: 10.17816/PED41115-121
4. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная литература, 1997. 287 с.
5. 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. DOI: 10.17816/PED126107-125
6. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–83. DOI: 10.17816/PED12285-89
7. 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
8. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 69–81. DOI: 10.17816/PED12469-81
  9. Журавлева М.В., Химич Т.В., Гагарина Ю.В., Котровский В.А. Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Фабри у детей групп риска // Клиническая фармакологическая и терапия. 2021. Т. 30, № 1. С. 36–44. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-36-42
  10. Каровайкина Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М., и др. Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри // Клиническая фармакологическая и терапия. 2019. Т. 28, № 3. С. 68–74. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-68-74
  11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Болезнь Фабри (утв. Минздравом России). 2019–2021 гг. Москва. 2019.
  12. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Мамонов В.Е., и др. Национальные клинические рекомендации «Диагностика и лечение болезни Гоше». Национальное гематологическое общество, 2014. 21 с.
  13. Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. 26 с.
  14. Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше у взрослых // IV Конгресс гематологов России. 12–14 апреля 2018, Москва. 17 с.
  15. Тао Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М., и др. Терминальная хроническая почечная недостаточность у пациентов с болезнью Фабри // Клиническая фармакологическая и терапия. 2020. Т. 29, № 4. С. 36–43. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-36-43
  16. Чикова И.А., Бучинская Н.В., Костик М.М., и др. Болезнь Фарбера – характеристика заболевания с описанием клинических случаев // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13, № 6. С. 78–84. DOI: 10.18500/1817-7115-2013-13-1-78-84
  17. Aerts J.M., Groener J.E., Kuiper S., et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease // PNAS. 2008. Vol. 105, No. 8. P. 2812–2817. DOI: 10.1073/pnas.0712309105
  18. Asano N., Ishii S., Kizu H., et al. *In vitro* inhibition and intracellular enhancement of lysosomal alpha-galactosidase A activity in Fabry lymphoblasts by 1-deoxygalactonojirimycin and its derivatives // Eur J Biochem. 2000. Vol. 267, No. 13. P. 4179–4186. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01457.x
  19. Auray-Blais C., Cyr D., Ntwari A., et al. Urinary globotriaosylceramide excretion correlates with the genotype in children and adults with Fabry disease // Mol Genet Metab. 2008. Vol. 93, No. 3. P. 331–340. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.10.001
  20. Balendran S., Oliva P., Sansen S., et al. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease // Clin Genet. 2020. Vol. 97, No. 4. P. 655–660. DOI: 10.1111/cge.13694
  21. Balwani M., Burrow T.A., Charrow J., et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States // Mol Genet Metab. 2016. Vol. 117, No. 2. P. 95–103. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.002
  22. Bar J., Linke T., Ferlinz K., et al. Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease // Hum Mutat. 2001. Vol. 17, No. 3. P. 199–209. DOI: 10.1002/humu.5
  23. Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M., et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease // N Engl J Med. 1991. Vol. 324. P. 1464–1470. DOI: 10.1056/NEJM199105233242104
  24. Baydakova G., Ilyushkina A., Gaffke L., et al. Elevated LysoGb3 Concentration in the Neuronopathic Forms of Mucopolysaccharidoses // Diagnostics. 2020. Vol. 10, No. 3. P. 155. DOI: 10.3390/diagnostics10030155
  25. Baydakova G.V., Ilyushkina A.A., Moiseev S.V., et al.  $\alpha$ -Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females // Clin Chim Acta. 2020. Vol. 501. P. 27–32. DOI: 10.1016/j.cca.2019.10.031
  26. Beckmann N., Kadow S., Schumacher F., et al. Pathological manifestations of Farber disease in a new mouse model // A Biol Chem. 2018. Vol. 399, No. 10. P. 1183–1202. DOI: 10.1515/HSZ-2018-0170
  27. Beckmann N., Becker K.A., Kadow S., et al. Acid Sphingomyelinase Deficiency Ameliorates Farber Disease // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20, No. 24. P. 6253. DOI: 10.3390/ijms20246253
  28. Bernstein H.S., Bishop D.F., Astrin K.H., et al. Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the alpha-galactosidase gene // J Clin Invest. 1989. Vol. 83, No. 4. P. 1390–1399. DOI: 10.1172/JCI114027
  29. Beutler E., Gelbart T., Kuhl W., et al. Identification of the second common Jewish Gaucher disease mutation make possible population-based screening for the heterozygous state // PNAS. 1992. Vol. 88, No. 23. P. 10544–10547. DOI: 10.1073/pnas.88.23.10544
  30. Beutler E., Gelbart T., Kuhl W., et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease // Blood. 1992. Vol. 79, No. 7. P. 1662–1666. DOI: 10.1182/blood.V79.7.1662.bloodjournal7971662
  31. Beutler E., Kay A.C., Saven A., et al. Enzyme-replacement therapy for Gaucher's disease // N Engl J Med. 1991. Vol. 325. P. 1809–1810.

32. Bishop D.F., Calhoun D.H., Bernstein H.S., et al. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme // PNAS. 1986. Vol. 83, No. 13. P. 859–4863. DOI: 10.1073/pnas.83.13.4859
33. Bishop D.F., Kornreich R., Desnick R.J. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3-prime untranslated region // PNAS. 1988. Vol. 85, No. 11. P. 3903–3907. DOI: 10.1073/pnas.85.11.3903
34. Brady R.O., Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease // JAMA. 2000. Vol. 284, No. 21. P. 2771–2775. DOI: 10.1001/jama.284.21.2771
35. Brady R.O., Kanfer J.N., Schapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease // Biochem Biophys Res Commun. 1965. Vol. 18, No. 2. P. 221–225. DOI: 10.1016/0006-291X(65)90743-6
36. Branton M.H., Schiffmann R., Sabnis S.G., et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course // Medicine. 2002. Vol. 81, No. 2. P. 122–138. DOI: 10.1097/00005792-200203000-00003
37. Cable W.J.L., McCluer R.H., Kolodny E.H., Ullman M.D. Fabry disease: detection of heterozygotes by examination of glycolipids in urinary sediment // Neurology. 1982. Vol. 32, No. 10. P. 1139–1145. DOI: 10.1212/WNL.32.10.1139
38. Calhoun D.H., Bishop D.F., Bernstein H.S., et al. Fabry disease: isolation of a cDNA clone encoding human alpha-galactosidase A // PNAS. 1985. Vol. 82, No. 21. P. 7364–7368. DOI: 10.1073/pnas.82.21.7364
39. Capuano I., Garofalo C., Buonanno P., et al. Identifying Fabry patients in dialysis population: prevalence of GLA mutations by renal clinic screening, 1995–2019 // J Nephrol. 2020. Vol. 33. P. 569–581. DOI: 10.1007/s40620-019-00663-6
40. Charrow J., Fraga C., Gu X., et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: the phase 3, randomized, double-blind EDGE trial // Mol Genet Metab. 2018. Vol. 123, No. 3. P. 347–356. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.12.001
41. Christomanou H., Chabas A., Pampols T., Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher's disease: a second patient with the newly identified lipid storage disorder // Klin Wochenschr. 1989. Vol. 67. P. 999–1003. DOI: 10.1007/BF01716064
42. Clarke J.T.R. Narrative review: Fabry disease // Ann Intern Med. 2007. Vol. 146, No. 6. P. 425–433. DOI: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00007
43. Davies J.P., Winchester B.G., Malcolm S. Mutation analysis in patients with the typical form of Anderson–Fabry disease // Hum Molec Genet. 1993. Vol. 2, No. 7. P. 1051–1053. DOI: 10.1093/hmg/2.7.1051
44. Desnick R.J., Dawson G., Desnick S.J., et al. Diagnosis of glycosphingolipidoses by urinary-sediment analysis // N Engl J Med. 1971. Vol. 284. P. 739–744. DOI: 10.1056/NEJM197104082841401
45. Devi A.R.R., Gopikrishna M., Ratheesh R., et al. Farber lipogranulomatosis: clinical and molecular genetic analysis reveals a novel mutation in an Indian family // J Hum Genet. 2006. Vol. 51. P. 811–814. DOI: 10.1007/s10038-006-0019-z
46. Dreborg S., Erikson A., Hagberg B. Gaucher disease – Norrbottnian type: I. General clinical description // Eur J Pediatr. 1980. Vol. 133. P. 107–118. DOI: 10.1007/BF00441578
47. Ehlert K., Frosch M., Fehse N., et al. Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment // Pediatr Rheumatol Online J. 2007. Vol. 5. ID15. DOI: 10.1186/1546-0096-5-15
48. Eng C.M., Banikazemi M., Gordon R.E., et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies // Am J Hum Genet. 2001. Vol. 68, No. 3. P. 711–722. DOI: 10.1086/318809
49. Eng C.M., Desnick R.J. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene // Hum Mutat. 1994. Vol. 3, No. 2. P. 103–111. DOI: 10.1002/humu.1380030204
50. Eng C.M., Resnick-Silverman L.A., Niehaus D.J., et al. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease // Am J Hum Genet. 1993. Vol. 53. P. 1186–1197.
51. Enquist I.B., Nilsson E., Ooka A., et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease // PNAS. 2006. Vol. 103, No. 37. P. 13819–13824. DOI: 10.1073/pnas.0606016103
52. Fan J.-Q., Ishii S., Asano N., Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor // Nat Med. 1999. Vol. 5. P. 112–115. DOI: 10.1038/4801
53. Fan Y., Chan T.-N., Chow J.T.Y., et al. High prevalence of Late-Onset Fabry Cardiomyopathy in a cohort of 499 non-selective patients with left ventricular hypertrophy: the Asian Fabry cardiomyopathy high-risk screening study (ASIAN-FAME) // J Clin Med. 2021. Vol. 10, No. 10. ID 2160. DOI: 10.3390/jcm10102160
54. Fellgiebel A., Keller I., Marin D., et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease // Neurology. 2009. Vol. 72, No. 1. P. 63–68. DOI: 10.1212/01.wnl.0000338566.54190.8a
55. Fink J.K., Correll P.H., Perry L.K., et al. Correction glucocerebrosidase deficiency after retrovirus-mediated gene transfer into hematopoietic progenitor cells from patients with Gaucher disease // PNAS. 1990. Vol. 87, No. 6. P. 2334–2338. DOI: 10.1073/pnas.87.6.2334

56. Germain D.P., Charrow J., Desnick R.J., et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease // *J Med Genet.* 2015. Vol. 52, No. 5. P. 353–358. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102797
57. Germain D.P., Weidemann F., Abiose A., et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry // *Genet Med.* 2013. Vol. 15, No. 12. P. 958–965. DOI: 10.1038/gim.2013.53
58. Germain D.P., Elliott P.M., Falissard B., et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts // *Mol Genet Metab Rep.* 2019. Vol. 19. ID 100454. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2019.100471
59. Germain D.P., Hughes D.A., Nicholls K., et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat // *N Engl J Med.* 2016. Vol. 375, No. 6. P. 545–555. DOI: 10.1056/NEJMOA1510198
60. Golivets L.T., Kruglova O.V., Gusarova E.A., et al. Fabry disease is a hereditary metabolic disease of the nervous system. Main clinical manifestations, problems of diagnosis and treatment // *Nervous diseases Journal.* 2016. Vol. 1. P. 36–46.
61. Gravel R.A., Leung A. Complementation analysis in Gaucher disease using single cell microassay techniques: evidence for a single 'Gaucher gene' // *Hum Genet.* 1983. Vol. 65. P. 112–116. DOI: 10.1007/BF00286645
62. Han T.U., Sam R., Sidransky E. Small Molecule Chaperones for the Treatment of Gaucher Disease and GBA1-Associated Parkinson Disease // *Front Cell Dev Biol.* 2020. Vol. 8. ID271. DOI: 10.3389/fcell.2020.00271
63. Harzer K., Paton B.C., Poulos A., et al. Sphingolipid activator protein deficiency in a 16-week-old atypical Gaucher disease patient and his fetal sibling: biochemical signs of combined sphingolipidoses // *Eur J Pediatr.* 1989. Vol. 149. P. 31–39. DOI: 10.1007/BF02024331
64. Hong C.M., Ohashi T., Yu X.J., et al. Sequence of two alleles responsible for Gaucher disease // *DNA Cell Biol.* 1990. Vol. 9, No. 4. P. 233–241. DOI: 10.1089/dna.1990.9.233
65. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M., et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry // *Ped Res.* 2008. Vol. 64. P. 550–555. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318183f132
66. Horowitz M., Wilder S., Horowitz Z., et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution // *Genomics.* 1989. Vol. 4, No. 1. P. 87–96. DOI: 10.1016/0888-7543(89)90319-4
67. Horowitz M., Zimran A. Mutations causing Gaucher disease // *Hum Mutat.* 1994. Vol. 3, No. 1. P. 1–11. DOI: 10.1002/humu.1380030102
68. Houben E., Holleran W.M., Yaginuma T., et al. Differentiation-associated expression of ceramidase isoforms in cultured keratinocytes and epidermis // *J Lipid Res.* 2006. Vol. 47, No. 5. P. 1063–1070. DOI: 10.1194/jlr.M600001-JLR200
69. Hughes D.A., Nicholls K., Shankar S.P., et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study // *J Med Genet.* 2017. Vol. 54. P. 288–296.
70. Jung S.-C., Han I.P., Limaye A., et al. Adeno-associated viral vector-mediated gene transfer results in long-term enzymatic and functional correction in multiple organs of Fabry mice // *PNAS.* 2001. Vol. 98, No. 5. P. 2676–2681. DOI: 10.1073/pnas.051634498
71. Koch J., Gartner S., Li C.-M., et al. Molecular cloning and characterization of a full-length complementary DNA encoding human acid ceramidase: identification of the first molecular lesion causing Farber disease // *J Biol Chem.* 1996. Vol. 271, No. 51. P. 33110–33115. DOI: 10.1074/jbc.271.51.33110
72. Kornreich R., Bishop D.F., Desnick R.J. The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease // *Trans Assoc Am Phys.* 1989. Vol. 102. P. 30–43.
73. Kostik M.M., Chikova I.A., Avramenko V.V., et al. Farber lipogranulomatosis with predominant joint involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis // *J Inher Metab Dis.* 2013. Vol. 36, No. 6. P. 1079–1080. DOI: 10.1007/s10545-012-9573-z
74. Lai L.-W., Whitehair O., Wu M.-J., et al. Analysis of splice-site mutations of the alpha-galactosidase A gene in Fabry disease // *Clin Genet.* 2003. Vol. 63, No. 6. P. 476–482. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00077.x
75. Li C.-M., Park J.-H., He X., et al. The human acid ceramidase gene (ASAH): structure, chromosomal location, mutation analysis and expression // *Genomics.* 1999. Vol. 62, No. 2. P. 223–231. DOI: 10.1006/geno.1999.5940
76. Liang K.-H., Lu Y.-H., Niu C.-W., et al. The Fabry disease-causing mutation, GLA IVS4+919G>A, originated in Mainland China more than 800 years ago // *J Hum Genet.* 2020. Vol. 65. P. 619–625. DOI: 10.1038/s10038-020-0745-7
77. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females // *J Med Genet.* 2001. Vol. 38, No. 11. P. 769–807. DOI: 10.1136/jmg.38.11.769
78. Matsuzawa F., Aikawa S.-i., Doi H., et al. Fabry disease: correlation between structural changes in  $\alpha$ -galactosidase, and clinical and biochemical phenotypes // *Hum Genet.* 2005. Vol. 117. P. 317–328. DOI: 10.1007/s00439-005-1300-5

79. McCafferty E.H., Scott L.J. Migalastat: A Review in Fabry Disease // *Drugs*. 2019. Vol. 79, No. 5. P. 543–554. DOI: 10.1007/s40265-019-01090-4
80. Mehta A., Clarke J.T.R., Giugliani R., et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey // *J Med Genet*. 2009. Vol. 46, No. 8. P. 548–552. DOI: 10.1136/jmg.2008.065904
81. Michaud M., Mauhin W., Belmatoug N., et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice // *Am J Med Sci*. 2020. Vol. 360, No. 6. P. 641–649. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.07.011
82. Miller A., Brown L.K., Pastores G.M., Desnick R.J. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease // *Clin Genet*. 2003. Vol. 63, No. 5. P. 368–376. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00060.x
83. Miller J.J., Kanack A.J., Dahms N.M. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease // *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 1864, No. 1. ID 129437. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.129437
84. Mistry P.K., Lukina E., Turkia H.B., et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial // *Am J Hematol*. 2017. Vol. 92, No. 11. P. 1170–1176. DOI: 10.1002/ajh.24877
85. Mistry P.K., Balwani M., Charrow J., et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry // *Am J Hematol*. 2020. Vol. 95, No. 9. P. 1038–1046. DOI: 10.1002/ajh.25875
86. Moore D.F., Kaneski C.R., Askari H., Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease // *J Neurol Sci*. 2007. Vol. 257, No. 1–2. P. 258–263. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.053
87. Muramatsu T., Sakai N., Yanagihara I., et al. Mutation analysis of the acid ceramidase gene in Japanese patients with Farber disease // *J Inher Metab Dis*. 2002. Vol. 25, No. 7. P. 585–592. DOI: 10.1023/A:1022047408477
88. Nakao S., Kodama C., Takenaka T., et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a 'renal variant' phenotype // *Kidney Int*. 2003. Vol. 64, No. 3. P. 801–807. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x
89. Nakao S., Takenaka T., Maeda M., et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy // *N Engl J Med*. 1995. Vol. 333. P. 288–293. DOI: 10.1056/NEJM199508033330504
90. Nance C.S., Klein C.J., Banikazemi M., et al. Later-onset Fabry disease: an adult variant presenting with the cramp-fasciculation syndrome // *Arch Neurol*. 2006. Vol. 63, No. 3. P. 453–457. DOI: 10.1001/archneur.63.3.453
91. Nguyen T.T., Gin T., Nicholls K., et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre // *Clin Exp Ophthalmol*. 2005. Vol. 33, No. 2. P. 164–168. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.00990.x
92. Ohshima T., Murray G.J., Swaim W.D., et al. Alpha-galactosidase A deficient mice: a model of Fabry disease // *PNAS*. 1997. Vol. 94, No. 6. P. 2540–2544. DOI: 10.1073/pnas.94.6.2540
93. Ohshima T., Schiffmann R., Murray G.J., et al. Aging accentuates and bone marrow transplantation ameliorates metabolic defects in Fabry disease mice // *PNAS*. 1999. Vol. 96, No. 11. P. 6423–6427. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6423
94. Pandey M.K., Burrow T.A., Rani R., et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease // *Nature*. 2017. Vol. 543. P. 108–112. DOI: 10.1038/nature21368
95. Park J.-H., Schuchman E.H. Acid ceramidase and human disease // *Biochim Biophys Acta*. 2006. Vol. 1758, No. 12. P. 2133–2138. DOI: 10.1016/j.bbamem.2006.08.019
96. Pastores G.M., Thadhani R. Enzyme-replacement therapy for Anderson–Fabry disease // *Lancet*. 2001. Vol. 358, No. 9282. P. 601–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05816-0
97. Pentchev P.G., Neumeyer B., Svennerholm L., et al. Immunological and catalytic quantitation of splenic glucocerebrosidase from the three clinical forms of Gaucher disease // *Am J Hum Genet*. 1983. Vol. 35. P. 621–628.
98. Polo G., Burlina A.P., Ranieri E., et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study // *Clin Chem Lab Med*. 2019. Vol. 57, No. 12. P. 1863–1874. DOI: 10.1515/cclm-2018-1301
99. Qin G., Takenaka T., Telsch K., et al. Preselective gene therapy for Fabry disease // *PNAS*. 2001. Vol. 98, No. 6. P. 3428–3433. DOI: 10.1073/pnas.061020598
100. Ramaswami U., Whybra C., Parini R., et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey // *Acta Paediatr*. 2006. Vol. 95, No. 1. P. 86–92. DOI: 10.1080/08035250500275022
101. Ries M., Zielonka M., Ries N., et al. Disasters in Germany and France: An Analysis of the Emergency Events Database from a Pediatric Perspective // *Disaster Med Public Health Prep*. 2019. Vol. 13, No. 5–6. P. 958–965. DOI: 10.1017/DMP.2019.24
102. Rolfs A., Fazekas F., Grittner U., et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study // *Stroke*. 2013. Vol. 44, No. 2. P. 340–349. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.663708



103. Rolfs A., Bottcher T., Zschiesche M., et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study // *Lancet*. 2006. Vol. 366, No. 9499. P. 1794–1796. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67635-0
104. Schiffmann R. Fabry disease // *Pharm Ther*. 2009. Vol. 122, No. 1. P. 65–77. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.01.003
105. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2001. Vol. 285, No. 21. P. 2743–2749. DOI: 10.1001/jama.285.21.2743
106. Schiffmann R., Murray G.J., Treco D., et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease // *PNAS*. 2000. Vol. 97, No. 1. P. 365–370. DOI: 10.1073/pnas.97.1.365
107. Schiffmann R., Ries M., Blankenship D., et al. Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa // *Genet Med*. 2013. Vol. 15, No. 12. P. 983–989. DOI: 10.1038/gim.2013.56
108. Schnabel D., Schroder M., Furst W., et al. Simultaneous deficiency of sphingolipid activator protein 1 and 2 is caused by a mutation in the initiation codon of their common gene // *J Biol Chem*. 1992. Vol. 267. P. 3312–3315. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)50733-5
109. Schnabel D., Schroder M., Sandhoff K. Mutation in the sphingolipid activator protein-2 in a patient with variant of Gaucher disease // *FEBS Lett*. 1991. Vol. 284, No. 1. P. 57–59. DOI: 10.1016/0014-5793(91)80760-Z
110. Shafit-Zagardo B., Devine E.A., Smith M., et al. Assignment of the gene for acid beta-glucosidase to human chromosome 1 // *Am J Hum Genet*. 1981. Vol. 33. P. 564–575.
111. Sidransky E., Bottler A., Stubblefield B., Ginns E.I. DNA mutational analyses of type I and type 3 Gaucher patients: How well do mutation predicts phenotype? // *Hum Mutat*. 1994. Vol. 3, No. 1. P. 25–28. DOI: 10.1002/humu.1380030105
112. Sorge J., Kuhl W., West C., Beutler E. Complete correction of the enzymatic defects of type 1 Gaucher disease fibroblasts by retrovirus-mediated gene transfer // *PNAS*. 1987. Vol. 84, No. 4. P. 906–909. DOI: 10.1073/pnas.84.4.906
113. Sorge J., West C., Westwood B., Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA // *PNAS*. 1985. Vol. 82, No. 21. P. 7289–7293. DOI: 10.1073/pnas.82.21.7289
114. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M., et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening // *Am J Hum Genet*. 2006. Vol. 79, No. 1. P. 31–40. DOI: 10.1086/504601
115. Sun Y., Ran H., Zamzow M., et al. Specific saposin C deficiency: CNS impairment and acid beta-glucosidase effects in the mouse // *Hum Mol Genet*. 2010. Vol. 19, No. 4. P. 634–647. DOI: 10.1093/hmg/ddp531
116. Tajima Y., Kawashima I., Tsukimura T., et al. Use of a modified alpha-N-acetylgalactosaminidase in the development of enzyme replacement therapy for Fabry disease // *Am J Hum Genet*. 2009. Vol. 85, No. 5. P. 569–580. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.016
117. Takahashi H., Hirai Y., Migita M., et al. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer // *PNAS*. 2002. Vol. 99, No. 21. P. 13777–13782. DOI: 10.1073/pnas.222221899
118. Takenaka T., Murray G.J., Qin G., et al. Long-term enzyme correction and lipid reduction in multiple organs of primary and secondary transplanted Fabry mice receiving transduced bone marrow cells // *PNAS*. 2000. Vol. 97, No. 13. P. 7515–7520. DOI: 10.1073/pnas.120177997
119. Testai F.D., Gorelick P.B. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes // *Arch Neurol*. 2010. Vol. 67, No. 1. P. 19–24. DOI: 10.1001/archneurol.2009.309
120. Tsuji S., Choudary P.V., Martin B.M., et al. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease // *N Engl J Med*. 1987. Vol. 316. P. 570–575. DOI: 10.1056/NEJM198703053161002
121. Tytki-Szymanska A., Czartoryska B., Vanier M.-T., et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency // *Clin Genet*. 2007. Vol. 72, No. 6. P. 538–542. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00899.x
122. van der Veen S.J., Hollak C.E.M., van Kuilenburg A.B.P., Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease // *J Inherit Metab Dis*. 2020. Vol. 43, No. 5. P. 908–921. DOI: 10.1002/jimd.12228
123. van Weely S., van den Berg M., Barranger J.A., et al. Role of pH in determining the cell-type-specific residual activity of glucocerebrosidase in type I Gaucher disease // *J Clin Invest*. 1993. Vol. 91, No. 3. P. 1167–1175. DOI: 10.1172/JCI116276
124. Vardarli I., Rischpler C., Herrmann K., Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease // *Ther Clin Risk Manag*. 2020. Vol. 16. P. 551–558. DOI: 10.2147/TCRM.S247814
125. Wagemaker G. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Inherited Immune and Lysosomal Enzyme Deficiencies // *Cell Ther Transplant*. 2016. Vol. 5, No. 4. P. 56–62. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2016-5-4-56-62
126. Walia J.S., Neschadim A., Lopez-Perez O., et al. Autologous transplantation of lentivector/acid ceramidase-transduced hematopoietic cells in nonhuman

- primates // *Hum Gene Ther.* 2011. Vol. 22, No. 6. P. 679–687. DOI: 10.1089/hum.2010.195
127. Walley A.J., Barth M.L., Ellis I., et al. Gaucher's disease in the United Kingdom: screening non-jewish patients for the two common mutations // *J Med Genet.* 1993. Vol. 30, No. 4. P. 280–283. DOI: 10.1136/jmg.30.4.280
  128. Wang R.Y., Lelis A., Mirocha J., Wilcox W.R. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life // *Genet Med.* 2007. Vol. 9, No. 1. P. 34–45. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31802d8321
  129. Wanner C., Arad M., Baron R., et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease // *Molec Genet Metab.* 2018. Vol. 124, No. 3. P. 189–203. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.06.004
  130. Wilcox W.R., Banikazemi M., Guffon N., et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease // *Am J Hum Genet.* 2004. Vol. 75, No. 1. P. 65–74. DOI: 10.1086/422366
  131. Yates P., Morse C., Standen G.R. Gaucher's disease and acquired coagulopathy // *Clin Lab Haemat.* 1992. Vol. 14, No. 4. P. 331–334. DOI: 10.1111/j.1365-2257.1992.tb00109.x
  132. Zeidan H.Y., Pettus B.J., Elojeimy S., et al. Acid ceramidase but not acid sphingomyelinase is required for tumor necrosis factor induced PGE2 production // *J Biol Chem.* 2006. Vol. 281, No. 34. P. 24695–24703. DOI: 10.1074/jbc.M604713200
  133. Zimran A., Gelbart T., Westwood B., et al. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews // *Am J Hum Genet.* 1991. Vol. 49. P. 855–859.
  - Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(6):107–125. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED126107-125
  6. Azarov MV, Kupatadze DD, Nabokov VV, et al. A clinical case of extremely severe major venous dysplasia in a child. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(2):73–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12285-89
  7. Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(3):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12369-83
  8. Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(4):69–81. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12469-81
  9. Zhuravleva MV, Khimich TV, Gagarina YuV, Kotrovskiy VA. Clinical and economic impact of screening for Fabry disease in children from high risk groups. *Klinicheskaya farmakologicheskaya i terapiya.* 2021;30(1):36–44. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2021-1-36-42
  10. Karovaiikina EA, Moiseev AS, Bulanov NM, et al. Screening, diagnosis and treatment of Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologicheskaya i terapiya.* 2019;28(3):68–74. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-68-74
  11. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. *Klinicheskie rekomendatsii bolezni Fabri (utv. Minzdravom Rossii).* 2019–2021 g. Moscow; 2019. (In Russ.)
  12. Lukina EA, Sysoeva EP, Mamonov VE, et al. *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie bolezni Goshe".* Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo, 2014. 21 p. (In Russ.)
  13. Novikov PV, Asanov AY, Kopishinskaya SV, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Fabri.* Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2015. 26 p. (In Russ.)
  14. Savchenko VG. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Goshe u vzroslykh. *IV Congress of Hematologists of Russia.* 2018 Apr 12–14, Moscow. 17 p. (In Russ.)
  15. Tao EA, Moiseev AS, Bulanov NM, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologicheskaya i terapiya.* 2020;29(4):36–43. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-36-43
  16. Chikova IA, Buchinskaya NV, Kostik MM, et al. Farber disease – disease description with case reports. *Current Pediatrics.* 2014;13(6):78–84. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v13i6.1207
  17. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *PNAS.* 2008;105(8):2812–2817. DOI: 10.1073/pnas.0712309105
  18. Asano N, Ishii S, Kizu H, et al. *In vitro* inhibition and intracellular enhancement of lysosomal alpha-galactosidase A activity in Fabry lympho-

## REFERENCES

1. Karpishchenko AI, Alekseev VV, Alipov AN. *Meditinskije laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike v 2-kh tomakh.* Vol. 2. Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)
2. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, et al. Managing Children with Gaucher Disease: Modern Clinical Recommendations. *Pediatric pharmacology.* 2016;13(3):244–250. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf.v13i3.1574
3. Gorbunova VN. Molecular genetics – a way to the individual personalized medicine. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2013;4(1):115–121. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED41115-121
4. Gorbunova VN, Baranov VS. *Vvedenie v molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennykh zabolovaniy.* Saint Petersburg: Spetsial'naya literatura, 1997. 287 p. (In Russ.)
5. Gorbunova VN, Buchinskaya NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis types IV, VI, and VII – Morquio, Maroto-Lamy and Sly syndrome.

- blasts by 1-deoxygalactonojirimycin and its derivatives. *Eur J Biochem.* 2000;267(13):4179–4186. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01457.x
19. Auray-Blais C, Cyr D, Ntwari A, et al. Urinary globotriaosylceramide excretion correlates with the genotype in children and adults with Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2008;93(3):331–340. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.10.001
  20. Balendran S, Oliva P, Sansen S, et al. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease. *Clin Genet.* 2020;97(4):655–660. DOI: 10.1111/cge.13694
  21. Balwani M, Burrow TA, Charrow J, et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet Metab.* 2016;117(2):95–103. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.002
  22. Bar J, Linke T, Ferlinz K, et al. Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease. *Hum Mutat.* 2001;17(3):199–209. DOI: 10.1002/humu.5
  23. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1464–1470. DOI: 10.1056/NEJM199105233242104
  24. Baydakova G, Ilyushkina A, Gaffke L, et al. Elevated LysoGb3 Concentration in the Neuronopathic Forms of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics.* 2020;10(3):155. DOI: 10.3390/diagnostics10030155
  25. Baydakova GV, Ilyushkina AA, Moiseev SV, et al.  $\alpha$ -Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females. *Clin Chim Acta.* 2020;501:27–32. DOI: 10.1016/j.cca.2019.10.031
  26. Beckmann N, Kadow S, Schumacher F, et al. Pathological manifestations of Farber disease in a new mouse model. *A Biol Chem.* 2018;399(10):1183–1202. DOI: 10.1515/HSZ-2018-0170
  27. Beckmann N, Becker KA, Kadow S, et al. Acid Sphingomyelinase Deficiency Ameliorates Farber Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6253. DOI: 10.3390/ijms20246253
  28. Bernstein HS, Bishop DF, Astrin KH, et al. Fabry disease: six gene rearrangements and an exonic point mutation in the alpha-galactosidase gene. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1390–1399. DOI: 10.1172/JCI114027
  29. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, et al. Identification of the second common Jewish Gaucher disease mutation make possible population-based screening for the heterozygous state. *PNAS.* 1992;88(23):10544–10547. DOI: 10.1073/pnas.88.23.10544
  30. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood.* 1992;79(7):1662–1666. DOI: 10.1182/blood.V79.7.1662.bloodjournal7971662
  31. Beutler E, Kay AC, Saven A, et al. Enzyme-replacement therapy for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;325:1809–1810.
  32. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, et al. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *PNAS.* 1986;83(13):859–4863. DOI: 10.1073/pnas.83.13.4859
  33. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3-prime untranslated region. *PNAS.* 1988;85(11):3903–3907. DOI: 10.1073/pnas.85.11.3903
  34. Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and recent advances in therapy for Fabry disease. *JAMA.* 2000;284(21):2771–2775. DOI: 10.1001/jama.284.21.2771
  35. Brady RO, Kanfer JN, Schapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;18(2):221–225. DOI: 10.1016/0006-291X(65)90743-6
  36. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine.* 2002;81(2):122–138. DOI: 10.1097/00005792-200203000-00003
  37. Cable WJL, McCluer RH, Kolodny EH, Ullman MD. Fabry disease: detection of heterozygotes by examination of glycolipids in urinary sediment. *Neurology.* 1982;32(10):1139–1145. DOI: 10.1212/WNL.32.10.1139
  38. Calhoun DH, Bishop DF, Bernstein HS, et al. Fabry disease: isolation of a cDNA clone encoding human alpha-galactosidase A. *PNAS.* 1985;82(21):7364–7368. DOI: 10.1073/pnas.82.21.7364
  39. Capuano I, Garofalo C, Buonanno P, et al. Identifying Fabry patients in dialysis population: prevalence of GLA mutations by renal clinic screening, 1995–2019. *J Nephrol.* 2020;33:569–581. DOI: 10.1007/s40620-019-00663-6
  40. Charrow J, Fraga C, Gu X, et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: the phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet Metab.* 2018;123(3):347–356. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.12.001
  41. Christomanou H, Chabas A, Pampols T, Guardiola A. Activator protein deficient Gaucher's disease: a second patient with the newly identified lipid storage disorder. *Klin Wochenschr.* 1989;67:999–1003. DOI: 10.1007/BF01716064
  42. Clarke JTR. Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):425–433. DOI: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00007
  43. Davies JP, Winchester BG, Malcolm S. Mutation analysis in patients with the typical form of Anderson–Fabry



- disease. *Hum Molec Genet.* 1993;2(7):1051–1053. DOI: 10.1093/hmg/2.7.1051
44. Desnick RJ, Dawson G, Desnick SJ, et al. Diagnosis of glycosphingolipidoses by urinary-sediment analysis. *N Engl J Med.* 1971;284:739–744. DOI: 10.1056/NEJM197104082841401
45. Devi ARR, Gopikrishna M, Ratheesh R, et al. Farber lipogranulomatosis: clinical and molecular genetic analysis reveals a novel mutation in an Indian family. *J Hum Genet.* 2006;51:811–814. DOI: 10.1007/s10038-006-0019-z
46. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease – Norrbottnian type: I. General clinical description. *Eur J Pediatr.* 1980;133:107–118. DOI: 10.1007/BF00441578
47. Ehler K, Frosch M, Fehse N, et al. Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2007;5:15. DOI: 10.1186/1546-0096-5-15
48. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):711–722. DOI: 10.1086/318809
49. Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat.* 1994;3(2):103–111. DOI: 10.1002/humu.1380030204
50. Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, et al. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 1993;53:1186–1197.
51. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *PNAS.* 2006;103(37):13819–13824. DOI: 10.1073/pnas.0606016103
52. Fan J-Q, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nat Med.* 1999;5:112–115. DOI: 10.1038/4801
53. Fan Y, Chan T-N, Chow JTY, et al. High prevalence of Late-Onset Fabry Cardiomyopathy in a cohort of 499 non-selective patients with left ventricular hypertrophy: the Asian Fabry cardiomyopathy high-risk screening study (ASIAN-FAME). *J Clin Med.* 2021;10(10):2160. DOI: 10.3390/jcm10102160
54. Fellgiebel A, Keller I, Marin D, et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology.* 2009;72(1):63–68. DOI: 10.1212/01.wnl.0000338566.54190.8a
55. Fink JK, Correll PH, Perry LK, et al. Correction glucocerebrosidase deficiency after retrovirus-mediated gene transfer into hematopoietic progenitor cells from patients with Gaucher disease. *PNAS.* 1990;87(6):2334–2338. DOI: 10.1073/pnas.87.6.2334
56. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52(5):353–358. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102797
57. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2013;15(12):958–965. DOI: 10.1038/gim.2013.53
58. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;19:100454. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2019.100471
59. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545–555. DOI: 10.1056/NEJMOA1510198
60. Golivets LT, Kruglova OV, Gusarova EA, et al. Fabry disease is a hereditary metabolic disease of the nervous system. Main clinical manifestations, problems of diagnosis and treatment. *Nervous diseases Journal.* 2016;1:36–46.
61. Gravel RA, Leung A. Complementation analysis in Gaucher disease using single cell microassay techniques: evidence for a single 'Gaucher gene'. *Hum Genet.* 1983;65:112–116. DOI: 10.1007/BF00286645
62. Han TU, Sam R, Sidransky E. Small Molecule Chaperones for the Treatment of Gaucher Disease and GBA1-Associated Parkinson Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:271. DOI: 10.3389/fcell.2020.00271
63. Harzer K, Paton BC, Poulos A, et al. Sphingolipid activator protein deficiency in a 16-week-old atypical Gaucher disease patient and his fetal sibling: biochemical signs of combined sphingolipidoses. *Eur J Pediatr.* 1989;149:31–39. DOI: 10.1007/BF02024331
64. Hong CM, Ohashi T, Yu XJ, et al. Sequence of two alleles responsible for Gaucher disease. *DNA Cell Biol.* 1990;9(4):233–241. DOI: 10.1089/dna.1990.9.233
65. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Ped Res.* 2008;64:550–555. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318183f132
66. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics.* 1989;4(1):87–96. DOI: 10.1016/0888-7543(89)90319-4
67. Horowitz M, Zimran A. Mutations causing Gaucher disease. *Hum Mutat.* 1994;3(1):1–11. DOI: 10.1002/humu.1380030102
68. Houben E, Holleran WM, Yaginuma T, et al. Differentiation-associated expression of ceramidase



- isoforms in cultured keratinocytes and epidermis. *J Lipid Res.* 2006;47(5):1063–1070. DOI: 10.1194/jlr.M600001-JLR200
69. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017;54:288–296.
  70. Jung S-C, Han IP, Limaye A, et al. Adeno-associated viral vector-mediated gene transfer results in long-term enzymatic and functional correction in multiple organs of Fabry mice. *PNAS.* 2001;98(5):2676–2681. DOI: 10.1073/pnas.051634498
  71. Koch J, Gartner S, Li C-M, et al. Molecular cloning and characterization of a full-length complementary DNA encoding human acid ceramidase: identification of the first molecular lesion causing Farber disease. *J Biol Chem.* 1996;271(51): 33110–33115. DOI: 10.1074/jbc.271.51.33110
  72. Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease. *Trans Assoc Am Phys.* 1989;102:30–43.
  73. Kostik MM, Chikova IA, Avramenko VV, et al. Farber lipogranulomatosis with predominant joint involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(6):1079–1080. DOI: 10.1007/s10545-012-9573-z
  74. Lai L-W, Whitehair O, Wu M-J, et al. Analysis of splice-site mutations of the alpha-galactosidase A gene in Fabry disease. *Clin Genet.* 2003;63(6):476–482. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00077.x
  75. Li C-M, Park J-H, He X, et al. The human acid ceramidase gene (ASAH): structure, chromosomal location, mutation analysis and expression. *Genomics.* 1999;62(2):223–231. DOI: 10.1006/geno.1999.5940
  76. Liang K-H, Lu Y-H, Niu C-W, et al. The Fabry disease-causing mutation, GLA IVS4+919G>A, originated in Mainland China more than 800 years ago. *J Hum Genet.* 2020;65:619–625. DOI: 10.1038/s10038-020-0745-7
  77. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001;38(11):769–807. DOI: 10.1136/jmg.38.11.769
  78. Matsuzawa F, Aikawa S-i, Doi H, et al. Fabry disease: correlation between structural changes in  $\alpha$ -galactosidase, and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Genet.* 2005;117:317–328. DOI: 10.1007/s00439-005-1300-5
  79. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019;79(5):543–554. DOI: 10.1007/s40265-019-01090-4
  80. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2009;46(8):548–552. DOI: 10.1136/jmg.2008.065904
  81. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci.* 2020;360(6):641–649. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.07.011
  82. Miller A, Brown LK, Pastores GM, Desnick RJ. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Genet.* 2003;63(5): 368–376. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00060.x
  83. Miller JJ, Kanack AJ, Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1864;(1):129437. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.129437
  84. Mistry PK, Lukina E, Turkia HB, et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol.* 2017;92(11):1170–1176. DOI: 10.1002/ajh.24877
  85. Mistry PK, Balwani M, Charrow J, et al. Real-world effectiveness of eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2020;95(9):1038–1046. DOI: 10.1002/ajh.25875
  86. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci.* 2007;257(1–2):258–263. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.053
  87. Muramatsu T, Sakai N, Yanagihara I, et al. Mutation analysis of the acid ceramidase gene in Japanese patients with Farber disease. *J Inherit Metab Dis.* 2002;25(7): 585–592. DOI: 10.1023/A:1022047408477
  88. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a 'renal variant' phenotype. *Kidney Int.* 2003;64(3):801–807. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x
  89. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:288–293. DOI: 10.1056/NEJM199508033330504
  90. Nance CS, Klein CJ, Banikazemi M, et al. Later-onset Fabry disease: an adult variant presenting with the cramp-fasciculation syndrome. *Arch Neurol.* 2006;63(3):453–457. DOI: 10.1001/archneur.63.3.453
  91. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, et al. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33(2):164–168. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.00990.x
  92. Ohshima T, Murray GJ, Swaim WD, et al. Alpha-galactosidase A deficient mice: a model of Fabry disease. *PNAS.* 1997;94(6):2540–2544. DOI: 10.1073/pnas.94.6.2540

93. Ohshima T, Schiffmann R, Murray GJ, et al. Aging accentuates and bone marrow transplantation ameliorates metabolic defects in Fabry disease mice. *PNAS*. 1999;96(11):6423–6427. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6423
94. Pandey MK, Burrow TA, Rani R, et al. Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. *Nature*. 2017;543:108–112. DOI: 10.1038/nature21368
95. Park J-H, Schuchman EH. Acid ceramidase and human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(12):2133–2138. DOI: 10.1016/j.bbame.2006.08.019
96. Pastores GM, Thadhani R. Enzyme-replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet*. 2001;358(9282):601–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05816-0
97. Pentchev PG, Neumeyer B, Svennerholm L, et al. Immunological and catalytic quantitation of splenic glucocerebrosidase from the three clinical forms of Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 1983;35:621–628.
98. Polo G, Burlina AP, Ranieri E, et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(12):1863–1874. DOI: 10.1515/cclm-2018-1301
99. Qin G, Takenaka T, Telsch K, et al. Preselective gene therapy for Fabry disease. *PNAS*. 2001;98(6):3428–3433. DOI: 10.1073/pnas.061020598
100. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr*. 2006;95(1):86–92. DOI: 10.1080/08035250500275022
101. Ries M, Zielonka M, Ries N, et al. Disasters in Germany and France: An Analysis of the Emergency Events Database from a Pediatric Perspective. *Disaster Med Public Health Prep*. 2019;13(5–6):958–965. DOI: 10.1017/DMP.2019.24
102. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013;44(2):340–349. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.663708
103. Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2006;366(9499):1794–1796. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67635-0
104. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharm Ther*. 2009;122(1):65–77. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.01.003
105. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA III, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(21):2743–2749. DOI: 10.1001/jama.285.21.2743
106. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *PNAS*. 2000;97(1):365–370. DOI: 10.1073/pnas.97.1.365
107. Schiffmann R, Ries M, Blankenship D, et al. Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa. *Genet Med*. 2013;15(12):983–989. DOI: 10.1038/gim.2013.56
108. Schnabel D, Schroder M, Furst W, et al. Simultaneous deficiency of sphingolipid activator protein 1 and 2 is caused by a mutation in the initiation codon of their common gene. *J Biol Chem*. 1992;267:3312–3315. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)50733-5
109. Schnabel D, Schroder M, Sandhoff K. Mutation in the sphingolipid activator protein-2 in a patient with variant of Gaucher disease. *FEBS Lett*. 1991;284(1):57–59. DOI: 10.1016/0014-5793(91)80760-Z
110. Shafit-Zagardo B, Devine EA, Smith M, et al. Assignment of the gene for acid beta-glucosidase to human chromosome 1. *Am J Hum Genet*. 1981;33:564–575.
111. Sidransky E, Bottler A, Stubblefield B, Ginns EI. DNA mutational analyses of type I and type 3 Gaucher patients: How well do mutation predicts phenotype? *Hum Mutat*. 1994;3(1):25–28. DOI: 10.1002/humu.1380030105
112. Sorge J, Kuhl W, West C, Beutler E. Complete correction of the enzymatic defects of type 1 Gaucher disease fibroblasts by retrovirus-mediated gene transfer. *PNAS*. 1987;84(4):906–909. DOI: 10.1073/pnas.84.4.906
113. Sorge J, West C, Westwood B, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. *PNAS*. 1985;82(21):7289–7293. DOI: 10.1073/pnas.82.21.7289
114. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):31–40. DOI: 10.1086/504601
115. Sun Y, Ran H, Zamzow M, et al. Specific saposin C deficiency: CNS impairment and acid beta-glucosidase effects in the mouse. *Hum Mol Genet*. 2010;19(4):634–647. DOI: 10.1093/hmg/ddp531
116. Tajima Y, Kawashima I, Tsukimura T, et al. Use of a modified alpha-N-acetylgalactosaminidase in the development of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2009;85(5):569–580. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.016
117. Takahashi H, Hirai Y, Migita M, et al. Long-term systemic therapy of Fabry disease in a knockout mouse by adeno-associated virus-mediated muscle-directed gene transfer. *PNAS*. 2002;99(21):13777–13782. DOI: 10.1073/pnas.222221899
118. Takenaka T, Murray GJ, Qin G, et al. Long-term enzyme correction and lipid reduction in multiple organs of primary and secondary transplanted Fabry mice receiving transduced bone marrow cells. *PNAS*. 2000;97(13):7515–7520. DOI: 10.1073/pnas.120177997

119. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol.* 2010;67(1):19–24. DOI: 10.1001/archneurol.2009.309
120. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, et al. A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1987;316:570–575. DOI: 10.1056/NEJM198703053161002
121. Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Vanier M-T, et al. Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet.* 2007;72(6):538–542. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00899.x
122. Van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(5):908–921. DOI: 10.1002/jimd.12228
123. van Weely S, van den Berg M, Barranger JA, et al. Role of pH in determining the cell-type-specific residual activity of glucocerebrosidase in type I Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1993;91(3):1167–1175. DOI: 10.1172/JCI116276
124. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:551–558. DOI: 10.2147/TCRM.S247814
125. Wagemaker G. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Inherited Immune and Lysosomal Enzyme Deficiencies. *Cell Ther Transplant.* 2016;5(4):56–62. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2016-5-4-56-62
126. Walia JS, Neschadim A, Lopez-Perez O, et al. Autologous transplantation of lentivector/acid ceramidase-transduced hematopoietic cells in nonhuman primates. *Hum Gene Ther.* 2011;22(6):679–687. DOI: 10.1089/hum.2010.195
127. Walley AJ, Barth ML, Ellis I, et al. Gaucher's disease in the United Kingdom: screening non-jewish patients for the two common mutations. *J Med Genet.* 1993;30(4):280–283. DOI: 10.1136/jmg.30.4.280
128. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med.* 2007;9(1):34–45. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31802d8321
129. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Molec Genet Metab.* 2018;124(3):189–203. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.06.004
130. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 2004;75(1):65–74. DOI: 10.1086/422366
131. Yates P, Morse C, Standen GR. Gaucher's disease and acquired coagulopathy. *Clin Lab Haemat.* 1992;14(4):331–334. DOI: 10.1111/j.1365-2257.1992.tb00109.x
132. Zeidan HY, Pettus BJ, Elojeimy S, et al. Acid ceramidase but not acid sphingomyelinase is required for tumor necrosis factor induced PGE2 production. *J Biol Chem.* 2006;281(34):24695–24703. DOI: 10.1074/jbc.M604713200
133. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, et al. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet.* 1991;49:855–859.

## ◆ 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. СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Григорий Аркадьевич Янус — канд. мед. наук, младший научный сотрудник кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: janus365dd@gmail.com

Михаил Михайлович Костик — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

## ◆ Information about the authors

\*Victoria N. Gorbunova — PhD, Dr. Biol. 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

Grigori A. Janus — PhD, Junior Researcher of the Department of General and Molecular Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: janus365dd@gmail.com

Mikhail M. Kostik — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kost-mikhail@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13289-97>

Научная статья

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕЙРОНАЛЬНОГО ЦЕРОИДНОГО ЛИПОФУСЦИНОЗА 2-го ТИПА У РЕБЕНКА

© Н.А. Белых<sup>1</sup>, Ю.Б. Стародубцева<sup>2</sup>, М.А. Сологуб<sup>1</sup>, И.В. Пизнюр<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, Россия;

<sup>2</sup> Коломенская центральная районная больница, Коломна, Московская обл., Россия

Для цитирования: Белых Н.А., Стародубцева Ю.Б., Сологуб М.А., Пизнюр И.В. Клинический случай нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа у ребенка // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 89–97. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13289-97>

Нейрональный цероидный липофусциноз — это группа наследственных нейродегенеративных заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. Данное заболевание является наиболее частой нейродегенеративной патологией у детей с распространенностью от 1 : 14000 до 1 : 1000000 в мире. В настоящее время идентифицировано 14 генетически различных форм данной патологии, которые характеризуются накоплением аномального липофусциноподобного материала в лизосомах нервных клеток, прогрессирующим и селективным разрушением нейронов. При нейрональном цероидном липофусцинозе наблюдается дефект гена, кодирующего различные ферменты лизосом. Из-за недостаточности фермента трипептидил пептидазы-1 в центральной нервной системе пациента наблюдается накопление патологического аутофлуоресцентного липопигмента, приводящего к нарушениям нормальной функции нейронов. Клинически заболевание манифестирует в возрасте 3–4 лет в виде прогрессирующей миоклонической эпилепсии, умственных и двигательных нарушений, задержки и остановки в психомоторном развитии. В статье описаны данные о распространенности, особенностях терапии данной патологии, а также представлен клинический случай с дебютом заболевания у ребенка в возрасте 2 г. 11 мес. Клинический случай демонстрирует трудности диагностики данной патологии вследствие ее редкости, широкого круга дифференциальной диагностики, длительности и высокой стоимости молекулярно-генетических исследований. Раннее обследование позволило бы объяснить природу эпилепсии, своевременно подобрать рациональную терапию данного заболевания.

**Ключевые слова:** нейрональный цероидный липофусциноз; ребенок; эпилепсия.

Поступила: 22.02.2022

Одобрена: 16.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13289-97>  
Research Article

## CLINICAL CASE OF NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSIS TYPE II IN A CHILD

© Natalia A. Belykh<sup>1</sup>, Yulia B. Starodubtseva<sup>2</sup>, Mikhail A. Sologub<sup>1</sup>, Inna V. Pisnyur<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

<sup>2</sup> Kolomna Central District Hospital, Moscow Region, Russia

*For citation:* Belykh NA, Starodubtseva YuB, Sologub MA, Pisnyur IV. Clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type II in a child. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):89-97. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13289-97>

Neuronal ceroid lipofuscinosis is a group of hereditary neurodegenerative diseases inherited by an autosomal recessive trait. This disease is the most common neurodegenerative pathology in children with a prevalence of 1:1,000,000 to 1:14,000 in the world. Currently, 14 genetically different forms of this pathology have been identified, which are characterized by the accumulation of abnormal lipofuscin-like material in the lysosomes of nerve cells, progressive and selective destruction of neurons. In neuronal ceroid lipofuscinosis, there is a defect in the gene that translates various lysosomal enzymes. Due to the insufficiency of the enzyme tripeptidyl peptidase 1, an accumulation of pathological autofluorescent lipopigment is observed in the central nervous system (CNS) of the patient, leading to violations of the normal function of neurons. Clinically, the disease manifests at the age of 3–4 years, in the form of progressive myoclonic epilepsy, mental and motor disorders, delays and stops in development. The article describes data on the prevalence, clinical features and therapy of this pathology, and also presents a clinical case with the onset of the disease in a child aged 2 years 11 months. The clinical case demonstrates the difficulties of diagnosing this pathology due to the rarity of this pathology, a wide range of differential diagnostics, the duration and high cost of molecular genetic studies. An early diagnosing would make it possible to explain the nature of epilepsy, to choose a rational therapy for this disease in a timely manner.

**Keywords:** neuronal ceroid lipofuscinosis; child; epilepsy.

Received: 22.02.2022

Revised: 16.03.2022

Accepted: 29.04.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ), или болезнь Баттена, — это группа моногенных наследственных нейродегенеративных заболеваний. Заболевания имеют схожие клинические проявления: судорожный синдром, нарушение зрения, снижение когнитивных способностей [2].

НЦЛ морфологически характеризуется клеточными липо пигментными включениями, поражением нейронов и прогрессирующей нейродегенерацией. При манифестации в детском возрасте в клинике заболевания отмечаются прогрессирующие умственные и двигательные нарушения и потеря зрения. При старте заболевания у взрослых преобладают когнитивные нарушения (деменция) [11].

На сегодняшний день идентифицировано 14 генетически различных форм НЦЛ. Все формы характеризуются накоплением аномального липофусциноподобного материала в лизосомах нервных клеток, прогрессирующим и селективным разрушением нейронов, особенно в коре головного мозга, мозжечке и сетчатке [11].

Первое описание нейронального цероидного липофусциноза в медицинской литературе было дано Отто Кристианом Стенгелем в начале XIX в. Он описал ювенильное расстройство со слепотой и прогрессирующей деменцией.

В 1903 г. Фредерик Баттен описал подобную клиническую картину в виде «церебральной дегенерации с макулярными изменениями». В 1905 г. немецкие неврологи W. Spielmeyer и H. Vogt также сообщили о подобном расстройстве. В последующем ювенильный нейрональный цероидный липофусциноз назвали болезнью Баттена – Шпильмейера – Фогта. Европейские неврологи J. Janský в 1908 г. и M. Bielschowsky в 1913 г. описали подобное расстройство, но с «поздним инфантильным» началом. Эта форма стала известна как позднеинфантильный нейрональный цероидный липофусциноз, или болезнь Янского – Бишовского. В 1925 г. H. Kufs описал заболевание у взрослых с аналогичными патологическими характеристиками, но без потери зрения, которое имело место при ювенильном цероидном липофусцинозе нейронов и позднеинфантильном цероидном липофусцинозе нейронов. Это состояние получило название цероидный липофусциноз нейронов у взрослых, или болезнь Куфса. Спустя 50 лет, в 1973 г., M. Haltia и P. Santavuori описали инфантильную форму. На сегодняшний день данная патология (классический инфантильный нейрональный цероидный липофусциноз) также известна как болезнь Халтии – Сантавуори [8].

В 1969 г. на основе ультраструктурной картины накопления липофусцина или цероида (осо-

бенность, которая помогла отличить эту группу заболеваний от аналогичных неврологических расстройств) был предложен термин «нейрональный цероидный липофусциноз». До открытия генных мутаций НЦЛ классифицировали по сочетанию возраста манифестации заболевания и ультраструктурных паттернов отложений в нейронах.

Впервые мутация в гене, связанная с болезнью Баттена, была обнаружена в 1995 г. с помощью метода молекулярно-генетического исследования, а в 2012 г. была предложена обновленная классификация с учетом данных молекулярно-генетических исследований пациентов, биохимических и клинических фенотипов. В предлагаемой версии классификация расстройств была упрощена и кодифицирована численно в соответствии с пораженным геном (например, болезнь Баттена — НЦЛ1) [4]. Классификация была структурирована по семи диагностическим осям: 1) пораженный ген; 2) мутация; 3) биохимический фенотип; 4) клинический фенотип; 5) ультраструктурные характеристики; 6) уровень функциональных нарушений; и 7) другие замечания (дополнительные генетические, экологические или клинические признаки). В виду громоздкости ее использования в клинической практике некоторые авторы предложили для рутинного использования комбинировать оси 1 и 4 [5]. В настоящее время НЦЛ классифицируют в соответствии с дефектом гена (см. таблицу) [12].

На сегодняшний день дефицит моделей заболевания ограничивает всестороннее понимание патологических факторов, которые приводят к его прогрессированию. Болезнь Баттена классифицируется на пять основных типов:

1. Врожденный НЦЛ, когда дети рождаются с микроцефалией, вследствие внутриутробного старта заболевания.

2. Инфантильный НЦЛ, когда такие симптомы, как судороги и утрата двигательной функции, появляются в возрасте от 6 до 18 мес. и сопровождаются потерей психомоторных и речевых навыков. У ребенка появляются признаки регрессии, сопровождающиеся эпилептическими приступами и постепенной потерей зрения, гипервозбудимостью, беспокойством, нарушением сна. В возрасте от 15 до 20 мес. происходит утяжеление симптоматики с формированием микроцефалии, тронкальной атаксии, дистонических особенностей, хореоатетоза и миоклоний. К двум годам дети полностью теряют зрение, утрачивают все когнитивные и двигательные навыки. Смерть обычно наступает в возрасте от 9 до 13 лет.

3. Поздний инфантильный НЦЛ — отмечается манифестация симптомов (задержка психомоторного развития, атаксия и судороги) в возрасте

Таблица / Table

Классификация нейрональных цероидных липофусцинозов [12]  
 Classification of neuronal ceroid lipofuscinosis [12]

| Болезнь /<br>Disease | Фенотип /<br>Phenotype | Ген /<br>Gene | Локус /<br>Location | Наследование /<br>Inheritance                        | Белок /<br>Protein product                                                                                                                                                 | Возраст начала<br>заболевания /<br>Age at onset                                                         |
|----------------------|------------------------|---------------|---------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| НЦЛ1 /<br>NCL1       | 256730                 | PPT1          | 1p34.2              | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | PPT1 (пальмитоил протеин тиоэстера-<br>за-1) — растворимый лизосомальный<br>белок / PPT1 (palmitoyl protein thioes-<br>terase 1) — soluble lysosomal protein               | Инфантильный /<br>Variable<br>(Infantile)                                                               |
| НЦЛ2 /<br>NCL2       | 204500                 | TPP1          | 11p15.4             | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | TPP1 (трипептидилпептидаза-1) —<br>растворимый лизосомальный белок /<br>TPP1 (tripeptidase-1) — soluble lyso-<br>somal protein                                             | Классический<br>(поздний ин-<br>фантильный) /<br>Variable (Late<br>Infantile)                           |
| НЦЛ3 /<br>NCL3       | 204200                 | CLN3          | 16p11.2             | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosom-<br>ic recessive | Белок лизосомальной мембраны /<br>Lysosomal membrane protein                                                                                                               | Ювенильный<br>классический /<br>Juvenile                                                                |
| НЦЛ4А /<br>NCL4A     | 204300                 | CLN6          | 15q23               | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | Эндоплазматический ретикулум-мем-<br>бранный белок / Endoplasmic reticu-<br>lum membrane protein                                                                           | Взрослый /<br>Adult                                                                                     |
| НЦЛ4В /<br>NCL4B     | 162350                 | DNAJC5        | 20q13.33            | Аутосомно-доми-<br>нантно / Autosomic<br>dominant    | Цитозольный, связанный с везикуляр-<br>ными мембранами / Cytosolic, associ-<br>ated with vesicular membranes                                                               | Взрослый /<br>Adult                                                                                     |
| НЦЛ5 /<br>NCL5       | 256731                 | CLN5          | 13q22.3             | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | Растворимый лизосомальный белок /<br>Soluble lysosomal protein                                                                                                             | Классический<br>(поздний инфан-<br>тильный) / Vari-<br>able (Late Infantile)                            |
| НЦЛ6 /<br>NCL6       | 601780                 | CLN6          | 15q23               | Аутосомно-<br>рецесивно / Autosomic<br>recessive     | Трансмембранный белок /<br>Endoplasmic reticulum membrane<br>protein                                                                                                       | Классический<br>(поздний инфан-<br>тильный) / Vari-<br>able (Late Infantile)                            |
| НЦЛ7 /<br>NCL7       | 610951                 | MFSD8         | 4q28.2              | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | Лизосомальный мембранный белок/<br>Lysosomal membrane protein                                                                                                              | Классический<br>(поздний инфан-<br>тильный/ювениль-<br>ный) / Variable<br>(Late Infantile/<br>Juvenile) |
| НЦЛ8 /<br>NCL8       | 600143                 | CLN8          | 8p23.3              | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | Эндоплазматический ретикулум-мем-<br>бранный белок / Endoplasmic reticu-<br>lum membrane protein                                                                           | Классический<br>(поздний инфан-<br>тильный/ювениль-<br>ный) / Variable<br>(Late Infantile/<br>Juvenile) |
|                      | 610003*                |               |                     |                                                      |                                                                                                                                                                            |                                                                                                         |
| НЦЛ10 /<br>NCL10     | 610127                 | CTSD          | 11p15.5             | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | CTSD (катепсин D) — растворимый<br>лизосомальный белок / CtsD (cathep-<br>sin D) — soluble lysosomal protein                                                               | Врожденный/<br>Congenital                                                                               |
| НЦЛ11 /<br>NCL11     | 614706                 | GRN           | 17q21.31            | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | GRN (програнулин) — растворимый<br>лизосомальный белок / Soluble lyso-<br>somal protein                                                                                    | Взрослый /<br>Adult                                                                                     |
| НЦЛ13 /<br>NCL13     | 615362                 | CTSF          | 11q13.2             | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | CTSF (катепсин F) — растворимый<br>лизосомальный белок / CtsF (soluble<br>lysosomal protein)                                                                               | Взрослый /<br>Adult                                                                                     |
| НЦЛ14 /<br>NCL14     | 611726                 | KCTD7         | 7q11.21             | Аутосомно-рецес-<br>сивно / Autosomic<br>recessive   | KCTD7 (белок калиевых каналов) — cito-<br>зольный, частично связан с мембранами /<br>KCTD7 (Potassium Channel Protein) Cyto-<br>solic, partially associated with membranes | Инфантильный /<br>Infantile                                                                             |

\*Северный вариант эпилепсии. НЦЛ 9 (609055) — молекулярно не охарактеризован. *Примечание.* НЦЛ — нейрональный цероидный липофусциноз. \*Northern epilepsy variant. *Note.* NCL9 (609055) — not molecularly characterized. NCL — Neuronal ceroid lipofuscinosis.

от 2 до 4 лет. Клиника быстро прогрессирует до потери двигательных, когнитивных и речевых функций.

4. Ювенильный тип НЦЛ — наиболее распространенная форма болезни Баттена. Симптомы возникают в возрасте от 5 до 10 лет и обычно проявляются потерей зрения и судорогами. В дальнейшем проявляются трудности в обучении, двигательные нарушения, включающие экстрапирамидные и пирамидные симптомы (ригидность, брадикинезия, медленные шаги со сгибанием в тазобедренных суставах и коленях, шаркающая походка). Эти симптомы появляются в период полового созревания и постепенно приводят к утрате самостоятельного передвижения. Больные обычно умирают на третьем десятилетии жизни.

5. Взрослый тип НЦЛ прогрессирует медленнее. Клиническая картина этого типа характеризуется генерализованными тоническими припадками, миоклонусом, выраженным слабоумием. Связанные с этим признаки включают проблемы с речью, мозжечковую дисфункцию и паркинсонизм [9].

НЦЛ — одна из наиболее частых нейродегенеративных патологий у детей с распространенностью от 1 : 14 000 до 1 : 1 000 000 в мире. Большинство НЦЛ наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Сообщалось об аутосомно-доминантном типе наследования, вызванном мутациями в гене *DNAJC5* [5].

Среди всех клинических форм наиболее распространенной в мире остается НЦЛ 2-го типа (НЦЛ2), или болезнь Янского – Бильшовского. Данная патология является прогрессирующим заболеванием, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Имеет место снижение активности лизосомальной трипептидилпептидазы-1, кодируемой геном *TPP1*. Из-за недостаточности фермента в центральной нервной системе накапливается патологический аутофлуоресцентный липо пигмент, состоящий из белков сапозина-А, сапозина-В и субъединицы АТФ-синтетазы. Вследствие «переполнения» данным липо пигментом лизосом клетки происходит нарушение процессов гидролиза и метаболизма внутри самого нейрона [13].

При классической поздней инфантильной форме заболевания НЦЛ2 накопление приводит к быстропрогрессирующему нейродегенеративному расстройству с однотипным течением заболевания. Как правило, дебют клинических симптомов отмечается в возрасте от 2 до 4 лет с неспровоцированных судорожных припадков. Часто задержка речи предшествует появлению судорог. В последующем у пациентов наблюдается быстрое снижение когнитивных, речевых, двигательных и зрительных

функций с полной утратой двигательных и речевых функций к 6–7 годам и последующей слепотой. Смерть наступает в возрасте от 8 до 13 лет [13].

В Соединенных Штатах Америки распространенность варьирует в пределах 1,6–2,4 : 100 000 новорожденных; в скандинавских странах данная патология регистрируется чаще: от 2,5 : 100 000 в Дании и 2,2 : 100 000 в Швеции до 3,9 : 100 000 в Норвегии и 4,8 : 100 000 в Финляндии и 7 : 100 000 в Исландии [10].

По данным А.А. Козиной и соавт. [5], заболеваемость НЦЛ2 в России составляет 0,24 на 100 000 человек.

Ранее для пациентов с болезнью НЦЛ2 была доступна только поддерживающая терапия. В 2017 г. впервые одобрена интрацеребровентрикулярная заместительная терапия ферментом церлипоназой-альфа, рекомбинантным человеческим ферментом TPP1 (трипептидилпептидаза-1) [4].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЦЛ2

Пациентка, 23.06.2015 г. р. Ребенок от 4-й беременности (1-я беременность — мальчик, здоров; 2-я — медицинский аборт; 3-я — девочка, здорова), протекавшей с угрозой прерывания беременности со II триместра. Ребенок от 3 самостоятельных родов на сроке 39 недель гестации. Масса тела при рождении 3150 г, длина тела — 49 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

В первые месяцы жизни развитие ребенка соответствовало возрасту: девочка удерживала голову с 3 мес., переворачивалась со спины на живот и обратно с 4 мес., сидела с 6 мес., ходила самостоятельно с 10 мес., гулила с 6 мес. В 1 год произносила слоги, с 2 лет — простые предложения.

В возрасте 2 г. 11 мес. на фоне полного здоровья у ребенка была отмечена однократная рвота, адверсия взора вверх, клонические подергивания конечностей, утрата сознания.

В 3 г. 4 мес. у ребенка развился пароксизм — посинение носогубного треугольника, утрата сознания, подергивание конечностей. Выставлен диагноз: «Эпилепсия». Проведена электроэнцефалография: в течение 20 мин. — без патологий, в течение 2 ч — выявлена тета-активность в лобных отделах полушарий.

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга, проведенного в 3 г. 5 мес., — картина участков структурных изменений глубокого белого вещества теменных долей (дифференцировать между задержкой миелинизацией и гипомиелинизацией). Умеренно выраженная компенсированная бивентрикулярная гидроцефалия. Расширение субарахноидального конвексимального пространства.



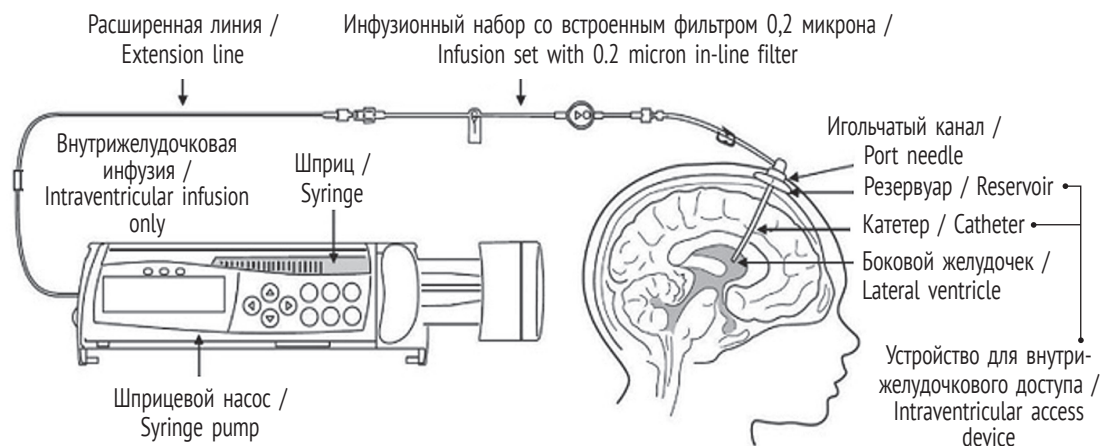


Рис. 1. Интравентрикулярное введение церлипоназы альфа  
Fig. 1. Intraventricular administration of cerliponase alpha

На фоне приема вальпроевой кислоты в дозе 100 мг/сут у ребенка отмечались приступы в виде «подкашивания» ног, заведения вверх глаз, замираний, сохранялись до 5–6 раз в сутки. В связи с отсутствием ответа на терапию была повышена доза препарата до 150 мг/сут.

В возрасте 3 г. 6 мес. общее состояние пациента без улучшений, сохранялись приступы эпилепсии. На электроэнцефалограмме — выраженные изменения биоэлектрической активности мозга, отмечается раздражение диэнцефальных структур мозга, снижен порог судорожной активности. Была увеличена доза вальпроевой кислоты до 400 мг/сут. В 3 г. 7 мес. — добавлен топирамат в дозе 200 мг/сут.

В дальнейшем в 3 г. 9 мес. из-за увеличения частоты эпилептических приступов была проведена замена терапии (леветирацетам в дозе 500 мг/сут).

В 4 г. 1 мес. девочка госпитализирована в РДКБ (Москва), в связи с сохраняющимся судорожным синдромом, утратой навыков. На фоне приема пульс-терапии гидрокортизоном [в дозе 14,6 мг/(кг · сут)] отмечено улучшение состояния, сокращение количества эпилептических приступов. Девочка начала самостоятельно

передвигаться с поддержкой. При проведении генетического анализа крови была выявлена гомозиготная мутация с.622C>T/с.622C>T (pArg208) в гене *TPP1*.

В 4 г. 4 мес. пациентка получала лечение в отделении медицинской генетики РДКБ, где была скорректирована противоэпилептическая терапия (вальпроевая кислота в дозе 540 мг/сут, левитирацетам в дозе 900 мг/сут), назначена церлипонеза альфа — в дозе 300 г интравентрикулярно, 1 раз в 2 нед., длительно, постоянно пожизненно (рис. 1, 2).

В дальнейшем пациентка постоянно получала терапию, на фоне которой значительно сократилось количество эпилептических приступов. У ребенка сохраняются двигательные нарушения, не восстановилась утраченная письменная и устная речь, тяжелые нарушения зрительной функции.

**Неврологический статус:** в сознании, общемозговых и менингеальных симптомов нет. Предметы берет с интенционным тремором, удерживает кратковременно. Сходящееся косоглазие слева, поперхивания во время приема пищи. При осмотре негативная, вокализмы, двигательное возбуждение. Своих-чужих отличает.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Многие нейродегенеративные заболевания детского возраста имеют схожие симптомы, поэтому отсроченная диагностика болезни Баттена не редкость. Окончательный диагноз может быть сложной задачей у детей, которые требуют тщательной неврологической и офтальмологической оценки квалифицированного и знающего специалиста [1].

НЦЛ2 проявляется после периода, казалось бы, нормального развития, несмотря на отсутствие белка, который важен для деятельности головного

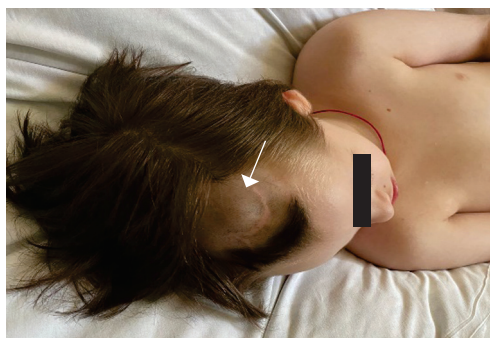


Рис. 2. Установлен интравентрикулярный резервуар у пациентки  
Fig. 2. An intraventricular reservoir was installed in patient

мозга. При этом существует небольшое терапевтическое окно, когда проведение специфического лечения способно остановить и/или предотвратить прогрессирование заболевания. Следовательно, ранняя диагностика имеет решающее значение для оптимальных терапевтических результатов [3]. В связи с этим клиницист должен быть знаком с клиническими особенностями заболевания и для проведения генетического обследования подозревать диагноз [4].

На сегодняшний день предлагается много способов терапии для данной патологии, включая генную, стволовыми клетками, противовоспалительными средствами и малыми молекулами, но большинство из них в настоящее время находится на ранних стадиях клинической разработки. Тем не менее церлипоназа альфа, рекомбинантный человеческий TPP1, является первым и недавно одобренным средством в США, европейских странах, Бразилии, Австралии, Мексике, Канаде, Колумбии и Японии для лечения пациентов с классической формой болезни НЦЛ2. Церлипоназа альфа синтезируется с помощью яичника китайского хомяка. Клетки яичника китайского хомяка — это эпителиальная клеточная линия, полученная из яичника, часто используемая в биологических и медицинских исследованиях. В ходе исследований продемонстрировано, что регулярная внутрижелудочковая доставка этого фермента может замедлить снижение двигательной и речевой функции у пациентов с НЦЛ2 [6].

Кроме того, в настоящее время еще несколько продуктов для замены пораженных генов находится на стадии разработки и раннего тестирования. Одним из средств является использование аденоассоциированных вирусов (AAB9) в качестве нейротропного генного вектора. Конкретные векторы, генные продукты, дозы, пути введения и целевые популяции, вероятно, будут варьировать в разных исследованиях. Конечной целью генной терапии при НЦЛ прогнозируется введение функционального гена в достаточно большое количество нейронов для предотвращения нейродегенерации [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудность диагностики данной патологии заключалась в отсроченном проведении молекулярно-генетического обследования на панели эпилепсии, что следует включать в план обследования при раннем начале приступов у детей без выраженных структурных изменений коры головного мозга и наличия эпилепсии. Это позволит объяснить природу эпилепсии, подобрать рациональную терапию для данного заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript and photos.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захаров А.С., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А. Биохимические и патофизиологические аспекты дисферлин-ассоциированных мышечных дистрофий // Наука Молодых (Eruditio Juvenium). 2021. № 1. С. 157–169. DOI: 10.23888/HMJ202191157-169
2. Краева Л.С., Алифирова В.М., Королева Е.С., Кузьмина А.В. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18, № 4. С. 244–248. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-244-248
3. Сычев В.В., Сычев В.Н., Шатрова Н.В. Особенности организации биоэлектрической активности головного мозга при субклинической стадии эпилепсии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, № 3. С. 399–403. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173399-403
4. Johnson T.B., Cain J.T., White K.A., et al. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects // Nat Rev Neurol. 2019. Vol. 15. P. 161–178. DOI: 10.1038/s41582-019-0138-8

5. Kozina A.A., Okuneva E.G., Baryshnikova N.V., et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Russian population: Two novel mutations and the prevalence of heterozygous carriers // *Mol Genet Genomic Med*. 2020. Vol. 8, No. 7. ID e1228. DOI: 10.1002/mgg3.1228
6. Lourenço C.M., Pessoa A., Mendes C.C., et al. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world // *Paediatr Child Health*. 2021. Vol. 57, No. 4. P. 519–525. DOI: 10.1111/jpc.15250
7. Masten M.C., Mink J.W., Augustine E.F. Batten disease: an expert update on agents in preclinical and clinical trials // *Expert Opin Investig Drugs*. 2020. Vol. 29, No. 12. P. 1317–1322. DOI: 10.1080/13543784.2020.1837110
8. Mink J.W., Augustine E.F., Adams H.R., et al. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses // *Child Neurol*. 2013. Vol. 28, No. 9. P. 1101–1105. DOI: 10.1177/0883073813494268
9. Morsy A., Carmona A.V., Trippier P.C. Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Models for Phenotypic Screening in the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses // *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 20. ID 6235. DOI: 10.3390/molecules26206235
10. Nita D.A., Mole S.E., Minassian B.A. Neuronal ceroid lipofuscinoses // *Epileptic Disord*. 2016. Vol. 18, No. S2. P. 73–88. DOI: 10.1684/epd.2016.0844
11. Qureshi Y.H., Baez P., Reitz C. Endosomal Trafficking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis // *Mol Cell Biol*. 2020. Vol. 40, No. 19. ID e00262–20. DOI: 10.1128/MCB.00262-20
12. Rodrigues D., de Castro M.J., Crujeiras P., et al. The LINCE Project: A Pathway for Diagnosing NCL2 Disease // *Front Pediatr*. 2022. Vol. 10. ID 876688. DOI: 10.3389/fped.2022.876688
13. Schaeffers J., van der Giessen L.J., Klees C., et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa // *Orphanet J Rare Dis*. 2021. Vol. 16. ID 221. DOI: 10.1186/s13023-021-01858-6
14. Kozina AA, Okuneva EG, Baryshnikova NV, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Russian population: Two novel mutations and the prevalence of heterozygous carriers. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(7): e1228. DOI: 10.1002/mgg3.1228
15. Lourenço CM, Pessoa A, Mendes CC, et al. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world. *Paediatr Child Health*. 2021;57(4):519–525. DOI: 10.1111/jpc.15250
16. Masten MC, Mink JW, Augustine EF. Batten disease: an expert update on agents in preclinical and clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(12): 1317–1322. DOI: 10.1080/13543784.2020.1837110
17. Mink JW, Augustine EF, Adams HR, et al. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Child Neurol*. 2013;28(9):1101–1105. DOI: 10.1177/0883073813494268
18. Morsy A, Carmona AV, Trippier PC. Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Models for Phenotypic Screening in the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Molecules*. 2021;26(20):6235. DOI: 10.3390/molecules26206235
19. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):73–88. DOI: 10.1684/epd.2016.0844
20. Qureshi YH, Baez P, Reitz C. Endosomal Trafficking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Mol Cell Biol*. 2020;40(19): e00262–20. DOI: 10.1128/MCB.00262-20
21. Rodrigues D, de Castro MJ, Crujeiras P, et al. The LINCE Project: A Pathway for Diagnosing NCL2 Disease. *Front Pediatr*. 2022;10:876688. DOI: 10.3389/fped.2022.876688
22. Schaeffers J, van der Giessen LJ, Klees C, et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:221. DOI: 10.1186/s13023-021-01858-6
23. Sychev VV, Sychev VN, Shatrova NV. Peculiarities of organization of bioelectric brain activity in sub-clinical stage of epilepsy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(3):399–403. (In Russ.) DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173399-403
24. Johnson TB, Cain JT, White KA, et al. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:161–178. DOI: 10.1038/s41582-019-0138-8

## REFERENCES

1. Zakharov AS, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Nikiforov AA. Biochemical and pathophysiological aspects of dysferlin-associated muscular dystrophy. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;(1):157–169. (In Russ.) DOI: 10.23888/HMJ202191157-169
2. Kraeva LS, Koroleva ES, Alifirova VM, Kuzmina AV. A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(4):244–248. (In Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2019-4-244-248
3. Sychev VV, Sychev VN, Shatrova NV. Peculiarities of organization of bioelectric brain activity in sub-clinical stage of epilepsy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2017;25(3):399–403. (In Russ.) DOI: 10.23888/PAVLOVJ20173399-403
4. Johnson TB, Cain JT, White KA, et al. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:161–178. DOI: 10.1038/s41582-019-0138-8
5. Kozina AA, Okuneva EG, Baryshnikova NV, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in the Russian population: Two novel mutations and the prevalence of heterozygous carriers. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(7): e1228. DOI: 10.1002/mgg3.1228
6. Lourenço CM, Pessoa A, Mendes CC, et al. Revealing the clinical phenotype of atypical neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: Insights from the largest cohort in the world. *Paediatr Child Health*. 2021;57(4):519–525. DOI: 10.1111/jpc.15250
7. Masten MC, Mink JW, Augustine EF. Batten disease: an expert update on agents in preclinical and clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(12): 1317–1322. DOI: 10.1080/13543784.2020.1837110
8. Mink JW, Augustine EF, Adams HR, et al. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Child Neurol*. 2013;28(9):1101–1105. DOI: 10.1177/0883073813494268
9. Morsy A, Carmona AV, Trippier PC. Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cell Models for Phenotypic Screening in the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Molecules*. 2021;26(20):6235. DOI: 10.3390/molecules26206235
10. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):73–88. DOI: 10.1684/epd.2016.0844
11. Qureshi YH, Baez P, Reitz C. Endosomal Trafficking in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Mol Cell Biol*. 2020;40(19): e00262–20. DOI: 10.1128/MCB.00262-20
12. Rodrigues D, de Castro MJ, Crujeiras P, et al. The LINCE Project: A Pathway for Diagnosing NCL2 Disease. *Front Pediatr*. 2022;10:876688. DOI: 10.3389/fped.2022.876688
13. Schaeffers J, van der Giessen LJ, Klees C, et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:221. DOI: 10.1186/s13023-021-01858-6

## ◆ Информация об авторах

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

## ◆ Information about the authors

Natalia A. Belykh — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of faculty and polyclinic Pediatrics with the course of Pediatrics of the FDPO. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: nbelyh68@mail.ru

## ◆ Информация об авторах

Юлия Борисовна Стародубцева — педиатр, заведующая педиатрическим отделением № 4. ГБУЗ МО «Коломенская центральная районная больница», Коломна, Московская обл., Россия. E-mail: dokstarodub@gmail.com

Михаил Алексеевич Сологуб — студент V курса. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: mihailsologub99@gmail.com

\*Инна Владимировна Пизнюр — ассистент на кафедре факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО. ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. E-mail: innaabramova@yandex.ru

## ◆ Information about the authors

Yulia B. Starodubtseva — Pediatrician, Head of the Pediatric Department No. 4. Kolomenskaya Central district Hospital, Kolomna, Moscow Region, Russia. E-mail: dokstarodub@gmail.com

Mikhail A. Sologub — Student V courses. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: mihailsologub99@gmail.com.

Inna V. Pisnyur — Assistant Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of the FDPO. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia. E-mail: innaabramova@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13299-107>

学术论文

## 葡萄球菌烫伤样皮肤综合征临床病例

© Irina R. Milyavskaya, Maria O. Revnova, Larisa M. Leina, Evgeny Yu. Felker,  
Olga K. Mineeva, Elena S. Bolshakova

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

*For citation:* Milyavskaya IR, Revnova MO, Leina LM, Felker EYu, Mineeva OK, Bolshakova ES. Staphylococcal-scalded skin syndrome, a clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):99-107. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13299-107>

“葡萄球菌烫伤样皮肤综合征(staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS)是是发生在新生儿的一种严重的急性泛发性剥脱型脓疱病。这种疾病是由金黄色葡萄球菌产生的一种表皮剥脱毒素引起的,该毒素裂解表皮颗粒层的桥粒芯糖蛋白-1,导致表面脓疱疮形成。鉴别诊断是按中毒性表皮坏死松解症(TEN或Lyell综合征)的病状进行的。TEN主要是药物引起,包括磺胺类、抗痉挛药、抗生素等。为了说明鉴别诊断的困难,我们引用我们对一名一岁女孩的临床观察。病情较为严重的女孩一入院就送入抢救室去,诊断为Lyell综合征。入院时,观察到广泛的皮肤病变,即多个松弛性水疱和表皮松解。同时,粘膜没有受到影响。女孩被诊断为葡萄球菌烫伤样皮肤综合征。因此,SSSS和TEN的鉴别诊断是困难的。诊断时应考虑病史、临床表现,特别注意黏膜病变。

**关键词:** 葡萄球菌烫伤样皮肤综合征; SSSS; *Staphylococcus aureus*; 表皮剥脱毒素; 中毒性表皮坏死松解症。

收稿日期: 2022年2月10日

审稿日期: 2022年3月29日

出版时间: 2022年4月29日

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13299-107>  
Research Article

## STAPHYLOCOCCAL-SCALDED SKIN SYNDROME, A CLINICAL CASE

© Irina R. Milyavskaya, Maria O. Revnova, Larisa M. Leina, Evgeny Yu. Felker,  
Olga K. Mineeva, Elena S. Bolshakova

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

*For citation:* Milyavskaya IR, Revnova MO, Leina LM, Felker EYu, Mineeva OK, Bolshakova ES. Staphylococcal-scalded skin syndrome, a clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):99-107. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13299-107>

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) is the most severe form of staphyloiderma in newborns and young children. The disease is associated with the production of exfoliatin toxin by *Staphylococcus aureus*, which breaks down desmoglein 1 in the cells of the granular layer of the epidermis, which leads to the formation of superficial blisters. The differential diagnosis is with toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome, TEN). The development of TEN is more often associated with the use of drugs such as sulfonamides, anticonvulsants, antibiotics, etc. As an illustration of the difficulty of differential diagnosis, we present our clinical observation of a 1-year-old girl. The girl was admitted in serious condition to the intensive care unit with a diagnosis of Lyell's syndrome. At the admission, extensive skin lesions were noted in the form of multiple flaccid blisters and erosions. At the same time, the mucous membranes were not affected. The department was diagnosed with staphylococcal scalded skin syndrome. Thus, the differential diagnosis of the syndrome of SSSS and TEN presents certain difficulties. When making a diagnosis, it is necessary to take into account the anamnesis, clinical manifestations, paying special attention to the defeat of the mucous membranes.

**Keywords:** staphylococcal scalded skin syndrome; SSSS; *Staphylococcus aureus*; exfoliatins; toxic epidermal necrolysis.

Received: 10.02.2022

Revised: 29.03.2022

Accepted: 29.04.2022

“葡萄球菌烫伤样皮肤综合征 (staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS) 是发生在新生儿的一种严重的急性泛发性剥脱型脓疱病[2, 7, 9-11]。该病于1878年由德国医师Gottfried Ritter von Ritterschein首次描述, 但直到1967年A. Lyell才发现了表皮脱屑与金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 之间的关系。这种显著的延迟是由于在水泡和皮肤脱落区域中经常检测不到葡萄球菌, 因为这种毒素通过血液从葡萄球菌感染的偏远原发源传播。假设毒素的存在由A. Lyell提出, 并由M. E. Melish和L. A. Glasgow在1972年证明, 他们显示了有无菌细菌培养滤液的水疱的形成感应。[12]. 该毒素随后被纯化并显示为大约30 kDa的蛋白质。很快就确定了剥脱性毒素(ET)至少有两种血清型, 它们被标记为ETA和ETB。在欧洲、美国和非洲, ETA占主导地位, 并由80%以上的产毒菌株表达。在日本, 产生ETB的菌株比表达ETA的菌株更常见[1, 4, 8]。

在SSSS中, 起泡只影响表皮的表层, 而不影响粘膜或皮肤的深层。这种现象可以通过桥粒芯糖蛋白裂解的选择性和表皮和粘膜不同层中个体桥粒芯糖蛋白的差异表达来解释。桥粒芯糖蛋白(Dsg)是跨膜糖蛋白, 属于钙黏素家族, 它提供桥粒细胞外部分的粘附特性。ET选择性水解Dsg1, 而Dsg3保持不变。Dsg1存在于皮肤的所有层中, 而Dsg3仅存在于表皮的深层[4]。因此, 在深层皮肤中, ET对DSG1的破坏被DSG3补偿, 因此分层只发生在没有DSG3的颗粒层中。粘膜具有不同的桥粒芯糖蛋白的模式。DSG1仅存在于表层, 而DSG3则存在于所有表层[18]。这是粘膜没有脱落的原因。DSG1的分裂在所有层中均被DSG3补偿。这些

发现得到了自身免疫性疾病寻常型天疱疮 (*pemphigus vulgaris*) 研究的进一步支持, 该疾病的特征是产生针对Dsg3的自身抗体, 主要影响粘膜[4]。

根据不同作者的数据, SSSS的发病率为每百万人/0.09-0.56例, 但在新生儿和婴儿中, 发病率为每百万人/250例[7, 9, 13, 20]. 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征主要影响新生儿和5岁以下儿童, 很少影响免疫功能低下的肾功能不全成人[7]。目前已确定SSSS与噬菌体II组 (主要是71和55菌株) 的金黄色葡萄球菌进入儿童体内有关, 该菌株产生表皮剥脱毒素A和B[7, 9]。

该病在新生儿和幼儿中的发展与针对葡萄球菌毒素的抗体生成量低及其肾脏排泄缓慢有关[7]。SSSS偶见于成人, 因为他们的表皮脱落素会因非常高的抗毒抗体滴度而迅速被破坏, 并通过肾脏迅速排出体外。葡萄球菌烫伤样皮肤综合征主要见于患有免疫抑制, 糖尿病和慢性肾功能不全[7]。

产生表皮剥脱毒素的 *S. aureus* 最常见的主要来源是结膜炎、鼻子、喉咙和肛门周围皮肤的感染源。从最初感染到SSSS的潜伏期为1至10天, 可能伴有前驱症状, 例如发烧、轻微症状或刺激性[10, 15]。

在疾病的发展中, 分为三个阶段: 红斑、剥脱和再生。发病时皮肤变红、初在面部特别是口周或肚脐附近 (新生儿) 发生红斑, 表皮上层上可见脱屑 (图1)。

皮损迅速, 有时在6-12小时内, 从面部向下蔓延, 甚至泛发全身。在其他情况下, 发病的病状与大疱性脓疱病的病状一



图.1. 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征，口腔周围皮肤损伤，呈红斑、表层脱皮和裂纹  
Fig. 1. Staphylococcal scalded skin syndrome, skin lesions on the face around the mouth, in the form of erythema, superficial peeling and cracks



图.2. 葡萄球菌灼伤皮肤综合征，水泡破后的糜烂。像受II度大面积热灼伤一样的“烫伤”皮肤  
Fig. 2. Staphylococcal scalded skin syndrome, erosion at the place of the opened bubble, which reminds the II degree burn

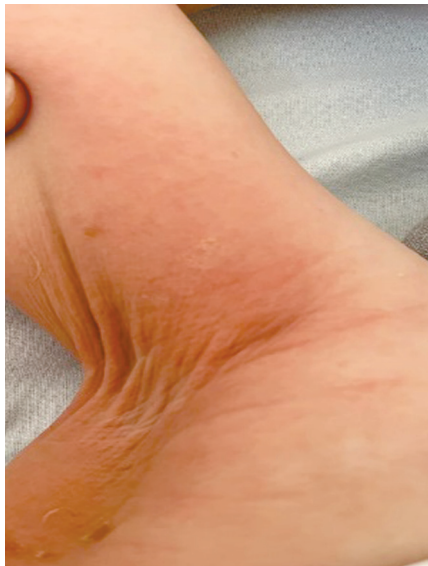


图.3. 葡萄球菌灼伤皮肤综合征，“顿挫”形式，表现为轻微红斑和皮肤干燥，角质层表面脱落  
Fig. 3. Staphylococcal scalded skin syndrome, abortive form, in the form of slight erythema and dry skin, superficial detachment of the stratum corneum

样，即在皮肤上出现水泡，该水泡迅速变大、合并并裂开，形成大面积糜烂面[3]。水泡之间的皮肤区域看起来完全健康，但实际上它也遭受相同的病理变化。轻微接触外观正常的皮肤时会导致表皮即大片脱落（即Nikolsky征阳性），如果您拉下垂的水泡残留物，表皮会像袜子或手套一样滑落（Nikolsky边缘症阳性）。病程有自限性，皮损愈合后不留瘢痕。这些患者的一般情况很严重，温度通常升高到40-41° C。完整水疱的内容物通常是无菌的，这与远处感染源形成的毒素血行播散的发病机制相对应。水泡破了之后，露出一个化脓的表面。患者的皮肤很像受II度大面积热灼伤一样的“烫伤”皮肤（图2）。

孩子的面部变得非常悲伤，仿佛是一种“哭泣”的表情。未观察到口腔和生殖器官粘膜的病变。在5-7天内，糜烂处皮肤干燥，脱屑。血生化检查显示低蛋白血症和蛋白异常血症的症状。血常规化

验显出低色素性贫血、白细胞左移和红细胞沉降率升高[16]。

广泛的糜烂是液体流失、脱水、体温调节失衡的来源，也是继发感染的潜在原因。水疱的内容物通常是无菌的，而大疱性脓疱病的液体会含有金黄色葡萄球菌（*S. aureus*）。应从所有可能的潜在感染源进行培养：结膜、鼻咽、口周和肛周区域，以及从新生儿的脐带残端。血培养通常无助于诊断 SSSS，因为它通常是无菌的[19]。

患有这种疾病的儿童死亡率为2.6-11%[6,7]。通常发生并发症，如肺炎、中耳炎、痰盂、脓肿、肾盂肾炎等。目前，患有SSSS严重形式的患者相对较少，并且在现代治疗方法下，疾病的预后变得更加有利。通常可观察疾病的“顿挫”形式，表现为片状脱屑和皮肤轻度充血。表皮脱落仅发生在角质层内，不会形成糜烂（图3）。





图.4. Lyell综合征, 广泛的皮肤损伤呈弥漫性红斑, 伴有多处严重糜烂。口腔粘膜有病变, 在嘴唇上、嘴角处有出血性结痂

Fig. 4. Lyell's syndrome, an extensive skin lesion in the form of diffuse erythema, with multiple deep erosions. There are a lesion in the oral mucosa, in the form of hemorrhagic crusts on the lips, in the corners of the mouth



图.5. Lyell综合征, 皮肤、口腔、鼻和结膜的粘膜弥漫性病变。红斑以广泛的汇合糜烂为代表

Fig. 5. Lyell's syndrome, diffuse lesions of the skin, mucous membranes of the mouth, nose and conjunctiva. Rashes are represented by extensive confluent erosions

诊断基于特征性病史和疾病的临床表现[7]。患者水疱和血液的液体培养通常为阴性, 但从原发感染源提取的水液培养和药敏试验有助于抗生素治疗[17]。

SSSS的鉴别诊断包括中毒性表皮坏死松解症(TEN, 或Lyell综合征)、Stevens-Johnson综合征、大疱性脓疱病、先天性大疱性表皮松解症、大疱性类天疱疮、寻常性天疱疮、II度热烧伤、川崎病和表皮脱落综合征[10]。烧伤可以根据病史来区分。大疱性脓疱病的受累皮肤面积有限, 水疱液往往对金黄色葡萄球菌培养呈阳性(*S. aureus*) [10,15]。

从我们的角度来看, 最重要的是SSSS和TEN的鉴别诊断, 因为这些综合征的治疗方法有很大不同。TEN典型发病开始为皮肤上突然出现扩散性红斑和大泡, 大泡破之后会产生广泛的糜烂, 占全身表面的30%以上。与SSSS相比, TEN的糜烂更明亮、更深。此外, TEN发病时, 可观察到口腔、肛门生殖器区域和结膜粘膜的病变。SSSS下的粘膜永远不会受到影响(图4、5)

应该注意的是, TEN主要发生于半大孩子和成人。患有TEN的新生儿很少。TEN主要是药物引起, 包括磺胺类、抗痉挛药、抗生素等。

患有Stevens-Johnson综合征的患者的表皮脱落占体表的不到10%, 通常从口腔或生殖器的粘膜开始。在TEN和Stevens-Johnson综合征下的组织学检查显示表皮基底层的角质细胞坏死, 附着相邻的表皮下水泡, 而在SSSS下, 水泡在颗粒层形成。

SSSS患者的治疗法有综合性质, 包括静脉注射抗葡萄球菌抗生素, 例如氯唑西林、苯唑西林、双氯西林、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢曲松[5、14、17]。克林霉素抑制细菌毒素的产生, 使其成为毒素介导疾病(如SSSS)的首选治疗方法[19]。经常指定氯唑西林和克林霉素的组合。根据文献, 克林霉素长期使用后会产生耐药性。鉴于对克林霉素产生耐药性的频率, 不建议将其用作治疗SSSS的单一疗法[9,15]。对患有油SA-MRSA(社区获得性, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)

引起的SSSS患者来讲,万古霉素是首选抗生素。SSSS下的广泛的糜烂和疼痛的口周病变可导致显着的液体流失,因此支持措施应集中于静脉注射液体[15]。

### 我们的临床观察示例

女孩,1岁1个月,从2021年9月21日至25日住另一个城市的中央地区医院,然后将患者转到圣彼得堡国立儿科大学抢救室去,诊断为“Lye11综合征”。从病史可知,第二次正常怀孕的孩子出生时体重为2400克,身高为50厘米。母乳喂养六个月以内的婴儿。按年龄标准接种疫苗。小孩子在生命的第一年没有生病。她于2021年9月15日首次发病,当时被诊断为急性鼻咽炎,患者三天之内接受了对症治疗和阿奇霉素。然而,她的病情并没有好转,体温持续升高,口鼻和脸颊周围出现了糜烂、结痂的皮疹,医生认为这是过敏性皮炎。给患者指定了抗组胺药和外部疗法(没有详细信息)。之后,皮肤上的病变继续蔓延,出现了水泡,水泡占据了颈部

和胸部,表皮开始脱落。9月21日,女孩被诊断为TEN (Lye11综合症),将孩子送进本地医院的抢救室去。给患者指定了10 mg/kg剂量的泼尼松龙、抗组胺药和输液疗法。孩子的病情进一步地恶化,因此,9月25日,她住进了圣彼得堡国立儿科大学医院抢救室。

入院时,病情被认为极其严重,与大量皮肤损伤(70%)有关,表现为广泛融合的糜烂,累及躯干和四肢皮肤,有明显的Nikolsky征阳性。面部是由带有裂纹的浆液结痂形成的“面具”。小孩无法开眼,但是能吸奶嘴。口腔和生殖器的粘膜没有损伤。女孩有发热、体弱(图6、7)。

根据病史和皮损的临床表现,诊断为葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征。血常规化验显出中度白细胞增多15-109/1,中性白细胞增多(75.6%)。在血生化检查中显出了低蛋白血症、低白蛋白血症,谷丙转氨酶和天门冬氨酸氨氨基转移酶中



图.6. 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征患者。皮肤上可看到类似于二度烧伤的广泛糜烂。“面具”似的面部  
Fig. 6. Patient with staphylococcal scalded skin syndrome. Extensive erosions resembling a II degree burn are noted on the skin. The mask-like face



图.7. 葡萄球菌灼伤皮肤综合征患者在治疗第五天。糜烂的快速上皮化  
Fig. 7. Patient with staphylococcal scalded skin syndrome on the 5<sup>th</sup> day of treatment. Rapid epithelialization of erosions



度升高, C反应蛋白升高达19个单位。在咽喉和鼻腔涂片中显出了大量对阿莫西林、头孢呋辛、头孢唑啉、亚胺培南、万古霉素有敏感性的金黄色葡萄球菌。血培养未检出金黄色葡萄球菌, 分离出对庆大霉素和甲氧苄啶有敏感性的克雷伯菌, 冠状病毒SARS-CoV2抗体IgG (抗SARS-CoV2, IgG) 阳性。

在入住抢救室的头几天, 孩子的病情仍然非常严重, 这与广泛的皮肤损伤、病理性体液流失和继发感染的风险有关。存在发生多器官衰竭的风险。

孩子接受了综合性治疗, 包括呼吸支持(人工肺换气)、抗凝血剂疗法、抗凝溃疡疗法、输液治疗(基于病理性体液丢失和电解质平衡纠正)、全胃肠外营养、抗生素疗法(美罗南和万古霉素)、止痛药和镇静剂. 用防腐剂(含有聚己缩胍和十一碳烯酰胺丙基甜菜碱的无菌凝胶)和促进修复表皮的薄膜对皮肤进行处理。

治疗的复杂性在于长期必须使用全身性皮质类固醇, 这在SSSS下是不可用的。泼尼松龙剂量逐渐减量, 直至10天内完全停药。在治疗的背景下, 观察了缓慢的良好势态, 其原因已在上文中指出。经抢救室治疗后, 将孩送到转入皮肤科去, 然后很快出院, 出院时患者已不需要护理和治疗。

本病例展示了SSSS和Lyell综合征(TEN) 鉴别诊断的复杂性。在诊断SSSS时, 应注意感染源的寻找, 红斑局部化, 无粘膜损伤。

我们的观察可能对儿科医生、皮肤性病学、复苏者和传染病专家有用。

## 附加信息

**作者贡献声明。**所有作者都对论文概念的发展、研究和论文的编写做出了重大贡献, 并在出版前阅读并批准了最终版本。最大的贡献分配如下: 伊. 尔. 米莉娅弗丝卡亚(I. R. Milyavskaya,) 姆. 奥. 列弗诺娃(M. O. Revnova) — 编辑; 尔. 姆. 列伊娜(L. M. Leina) — 文献综述; 奥. 克. 米涅叶娃, (O. K. Mineeva), 叶. 丝. 博莉沙科瓦, E. S. Bolshakova, E. Yu. Felker (叶. 尤. 费莉克尔) — 临床数据。

**利益冲突申报。**作者均声明, 在已发表的论文中没有披露某项明显或潜在的利益冲突。

**融资来源。**作者兹声明本研究无任何机构、组织或个人的经费资助。

**患者知情同意书。**作者获得了患者法律代理人签署的医疗数据及剩余标本使用知情同意书。

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The largest contribution is distributed as follows: I.R. Milyavskaya, M.O. Revnova — general editing; L.M. Leina — literature review; O.K. Mineeva, E.S. Bolshakova, E.Yu. Felker — clinical data.

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

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

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript and photos.

## REFERENCES

1. Gladin DP, Khairullina AR, Korolyuk AM, et al. Strain diversity and antibiotic-sensitivity of staphylococcus spp. Isolates from patients of multiprofile pediatric hospital in St. Petersburg, Russia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):15–25. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12415-25
2. Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavskii DV. *Bolezni kozhi novorozhdennykh i grudnykh detei. Krat-*

- koe rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Foliant, 2016. 208 p. (In Russ.)
- Brazel M, Desai A, Are A, Motaparathi K. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome and Bullous Impetigo. *Medicina*. 2021;57(11):1157. DOI: 10.3390/medicina57111157
  - Bukowski M, Wladyka B, Dubin G. Exfoliative Toxins of *Staphylococcus aureus*. *Toxins*. 2010;2(5):1148–1165. DOI: 10.3390/toxins2051148
  - Braunstein I, Wanat RA, Abuabara K, et al. Antibiotic sensitivity and resistance patterns in pediatric staphylococcal scalded skin syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):305–308. DOI: 10.1111/pde.12195
  - Grama A, Mărginean OC, Meliț LE, Georgescu AM. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in Child. A Case Report and a Review from Literature. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2016;2(4):192–197. DOI: 10.1515/jccm-2016-0028
  - Handler MZ, Schwarz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults. *J Eur Derm Ven*. 2014;28(11):1418–1423. DOI: 10.1111/jdv.12541
  - Kato F, Kadomoto N, Iwamoto Y, et al. Regulatory mechanism for exfoliative toxin production in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*. 2011;79(4):1660–1670. DOI: 10.1128/IAI.00872-10
  - Lamand V, Dauwalder O, Tristan A, et al. Epidemiological data of staphylococcal scalded skin syndrome in France from 1997 to 2007 and microbiological characteristics of *Staphylococcus aureus* associated strains. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(12):514–521. DOI: 10.1111/1469-0691.12053
  - Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Staphylococcal scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *World J Pediatr*. 2018;14:116–120. DOI: 10.1007/s12519-018-0150-x
  - Liy-Wong C, Pope E, Weinstein M, Lara-Corrales I. Staphylococcal scalded skin syndrome: An epidemiological and clinical review of 84 cases. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(1):149–153. DOI: 10.1111/pde.14470
  - Melish ME, Glasgow LA. The Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome. *N Engl J Med*. 1970;282:1114–1119. DOI: 10.1056/NEJM197005142822002
  - Li MY, Yi H, Wei GH, Qiu L. Staphylococcal scalded skin syndrome in neonates: an 8-year retrospective study in a single institution. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):43–47. DOI: 10.1111/pde.12114
  - Mishra AK, Yadav P, Mishra A. A systemic review on staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS): a rare and critical disease of neonates. *The open microbiology journal*. 2016;10:150–159. DOI: 10.2174/1874285801610010150
  - Patel GK, Finlay AY. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:165–175. DOI: 10.2165/00128071-200304030-00003
  - Patel GK. Treatment of staphylococcal scalded skin syndrome. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2(4):575–587. DOI: 10.1586/14787210.2.4.575
  - Patel T, Quow K, Cardones AR. Management of Infectious Emergencies for the Inpatient Dermatologist. *Curr Dermatol Rep*. 2021;10:232–242. DOI: 10.1007/s13671-021-00334-5
  - Payne AS, Hanakawa Y, Amagai M, Stanley JR. Desmosomes and disease: pemphigus and bullous impetigo. *Curr Opin Cell Biol*. 2004;16(5):536–543. DOI: 10.1016/j.ccb.2004.07.006
  - Robinson SK, Jefferson IS, Agidi A, et al. Pediatric dermatology emergencies. *Cutis*. 2020;105(3):132–136.
  - Staiman A, Hsu DY, Silverberg JL. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in U.S. children. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):704–708. DOI: 10.1111/bjd.16097

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. Краткое руководство для врачей. Санкт-Петербург: Фолиант, 2016. 208 с.
- Brazel M., Desai A., Are A., Motaparathi K. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome and Bullous Impetigo // *Medicina*. 2021. Vol. 57, No. 11. ID 1157. DOI: 10.3390/medicina57111157
- Bukowski M., Wladyka B., Dubin G. Exfoliative Toxins of *Staphylococcus aureus* // *Toxins*. 2010. Vol. 2, No. 5. P. 1148–1165. DOI: 10.3390/toxins2051148
- Braunstein I., Wanat R.A., Abuabara K., et al. Antibiotic sensitivity and resistance patterns in pediatric staphylococcal scalded skin syndrome // *Pediatr Dermatol*. 2014. Vol. 31, No. 3. P. 305–308. DOI: 10.1111/pde.12195
- Grama A., Mărginean O.C., Meliț L.E., Georgescu A.M. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in Child. A Case Report and a Review from Literature // *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2016. Vol. 2, No. 4. P. 192–197. DOI: 10.1515/jccm-2016-0028
- Handler M.Z., Schwarz R.A. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults // *J Eur Derm Ven*. 2014. Vol. 28, No. 11. P. 1418–1423. DOI: 10.1111/jdv.12541
- Kato F., Kadomoto N., Iwamoto Y., et al. Regulatory mechanism for exfoliative toxin production in *Staphylococcus aureus* // *Infect Immun*. 2011. Vol. 79, No. 4. P. 1660–1670. DOI: 10.1128/IAI.00872-10
- Lamand V., Dauwalder O., Tristan A., et al. Epidemiological data of staphylococcal scalded skin syndrome



- in France from 1997 to 2007 and microbiological characteristics of *Staphylococcus aureus* associated strains // Clin Microbiol Infect. 2012. Vol. 18, No. 12. P. 514–521. DOI: 10.1111/1469-0691.12053
10. Leung A.K.C., Barankin B., Leong K.F. Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management // World J Pediatr. 2018. Vol. 14. P. 116–120. DOI: 10.1007/s12519-018-0150-x
  11. Liy-Wong C., Pope E., Weinstein M., Lara-Corrales I. Staphylococcal scalded skin syndrome: An epidemiological and clinical review of 84 cases // Pediatr Dermatol. 2021. Vol. 38, No. 1. P. 149–153. DOI: 10.1111/pde.14470
  12. Melish M.E., Glasgow L.A. The Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome // N Engl J Med. 1970. Vol. 282. P. 1114–1119. DOI: 10.1056/NEJM197005142822002
  13. Li M.Y., Yi H., Wei G.H., Qiu L. Staphylococcal scalded skin syndrome in neonates: an 8-year retrospective study in a single institution // Pediatr Dermatol. 2014. Vol. 31, No. 1. P. 43–47. DOI: 10.1111/pde.12114
  14. Mishra A.K., Yadav P., Mishra A. A systemic review on staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS): a rare and critical disease of neonates // The open microbiology journal. 2016. Vol. 10. P. 150–159. DOI: 10.2174/1874285801610010150
  15. Patel G.K., Finlay A.Y. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management // Am J Clin Dermatol. 2003. Vol. 4. P. 165–175. DOI: 10.2165/00128071-200304030-00003
  16. Patel G.K. Treatment of staphylococcal scalded skin syndrome // Expert Rev Anti Infect Ther. 2004. Vol. 2, No. 4. P. 575–587. DOI: 10.1586/14787210.2.4.575
  17. Patel T., Quow K., Cardones A.R. Management of Infectious Emergencies for the Inpatient Dermatologist // Curr Dermatol Rep. 2021. Vol. 10. P. 232–242. DOI: 10.1007/s13671-021-00334-5
  18. Payne A.S., Hanakawa Y., Amagai M., Stanley J.R. Desmosomes and disease: pemphigus and bullous impetigo // Curr Opin Cell Biol. 2004. Vol. 16, No. 5. P. 536–543. DOI: 10.1016/j.cceb.2004.07.006
  19. Robinson S.K., Jefferson I.S., Agidi A., et al. Pediatric dermatology emergencies // Cutis. 2020. Vol. 105, No. 3. P. 132–136.
  20. Staiman A., Hsu D.Y., Silverberg J.I. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in U.S. children // Br J Dermatol. 2018. Vol. 178, No. 3. P. 704–708. DOI: 10.1111/bjd.16097

◆ Information about the authors

*Irina R. Milyavskaya* — MD, PhD, Associate Professor Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: imilyavskaya@yandex.ru

*Maria O. Revnova* — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the A.F.Tur Department of Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: revnoff@mail.ru

*Larisa M. Leina* — MD, PhD, Associate Professor Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: larisa.leina@mail.ru

*Evgeny Yu. Felker* — MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: felkeru@gmail.com

*Olga K. Mineeva* — Dermatovenereologist, Clinic of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: o-mine@ya.ru

*Elena S. Bolshakova* — Head of Dermatovenereology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: 1kozgpmu@gmail.com

◆ Информация об авторах

*Ирина Романовна Мильявская* — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: imilyavskaya@yandex.ru

*Мария Олеговна Ревнова* — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. А.Ф. Тура. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: revnoff@mail.ru

*Лариса Михайловна Леина* — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: larisa.leina@mail.ru

*Евгений Юрьевич Фелькер* — канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: felkeru@gmail.com.

*Ольга Константиновна Минеева* — врач кожной клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: o-mine@ya.ru

*Елена Семеновна Большакова* — заведующая кожно-венерологическим отделением. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: 1kozgpmu@gmail.com

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



## 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](mailto: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](mailto: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](mailto:nl@eco-vector.com) или через online-формы <http://gpma.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

**2. Структура рукописи** должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

#### 2.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

#### 2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, 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 medisins- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением 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, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

#### Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogogo 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 вариабельности (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и проч.). Статистическую достоверность/недостоверность различий данных представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами \*, \*\*, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

**Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно о принципах публикационной этики, которыми при работе руководствуется редакция журнала, изложены в разделе «Этические принципы журнала».

## РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

## АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, пом. 1Н. E-mail: [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com). Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/pediatr>, <http://pediatr.gpma.ru>.