

## **ДИАГНОСТИКА РИСКА ИЛИ НАЛИЧИЯ ИММУНОДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ, СВЯЗАННОГО С СУБАТРОФИЕЙ, АТРОФИЕЙ И ПЕТРИФИКАЦИЕЙ ТИМУСА**

**Ровда Ю.И.<sup>1</sup>, Ведерникова А.В.<sup>1</sup>, Шабалдин А.В.<sup>1,2</sup>,  
Халивопуло И.К.<sup>2</sup>, Филипенко М.Л.<sup>3</sup>, Миняйлова Н.Н.<sup>1</sup>,  
Шмакова О.В.<sup>1</sup>, Отставнов Г.А.<sup>4</sup>, Вакулова Т.М.<sup>1</sup>, Бухтоярова О.С.<sup>4</sup>,  
Краснова Н.В.<sup>4</sup>, Анчикова Т.А.<sup>4</sup>, Мухамадияров Р.А.<sup>2</sup>, Дадонов В.В.<sup>1</sup>,  
Катаныхова М.В.<sup>5</sup>, Торгунакова А.В.<sup>5,6</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

<sup>3</sup> ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

<sup>4</sup> АО Клиническая медико-санитарная часть «Энергетик», г. Кемерово, Россия

<sup>5</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

**Резюме.** Своевременная диагностика иммунодефицитных состояний (ИДС) у детей до сих пор является существенной проблемой. Тем более когда причиной их развития является несостоятельность тимуса. Известно, что патология тимуса может быть обусловлена не только фетогенетическими причинами, но и преждевременной возрастной инволюцией, инволюцией вследствие воздействия «запредельных» стрессовых факторов, таких как инфекция, длительный голод, химиотерапия, лучевая нагрузка (включая рентгенологические исследования), длительная гипоксия, тубинфицирование,

### **Адрес для переписки:**

Ведерникова Алена Владимировна  
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.  
Тел.: 8 (929) 351-43-82.  
E-mail: cmombilla@gmail.com

### **Address for correspondence:**

Alena V. Vedernikova  
Kemerovo State Medical University  
22a Voroshilov St  
Kemerovo  
650056 Russian Federation  
Phone: +7 (929) 351-43-82.  
E-mail: cmombilla@gmail.com

### **Образец цитирования:**

Ю.И. Ровда, А.В. Ведерникова, А.В. Шабалдин, И.К. Халивопуло, М.Л. Филипенко, Н.Н. Миняйлова, О.В. Шмакова, Г.А. Отставнов, Т.М. Вакулова, О.С. Бухтоярова, Н.В. Краснова, Т.А. Анчикова, Р.А. Мухамадияров, В.В. Дадонов, М.В. Катаныхова, А.В. Торгунакова «Диагностика риска или наличия иммунодефицитного состояния у детей, связанного с субатрофией и петрификацией тимуса» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 4. С. 831-846.

doi: 10.15789/1563-0625-DOT-3075

© Ровда Ю.И. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

Yu.I. Rovda, A.V. Vedernikova, A.V. Shabal'din, I.K. Khalivopulo, M.L. Filipenko, N.N. Minyailova, O.V. Shmakova, G.A. Otstavnov, T.M. Vakulova, O.S. Bukhtoyarova, N.V. Krasnova, T.A. Anchikova, R.A. Mukhamadiyarov, V.V. Dadonov, M.V. Katanakhova, A.V. Torgunakova "Diagnosis of the risk, or existence of immunodeficiency state in children associated with sub-atrophy and petrification of the thymus", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 4, pp. 831-846.

doi: 10.15789/1563-0625-DOT-3075

© Rovda Yu.I. et al., 2025

The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-DOT-3075

опухолевый рост и т. д. Инволютивные (вторичные) процессы в тимусе могут приводить не только к его субатрофии (микротимусу), но и сопровождаться петрификацией, приводя к необратимой потере площади функционирующей паренхимы. Чаще из перечисленных причин такую роль отводят вирусной инфекции, тем более что доказано инфицирование самого тимуса. Не последнее место занимает вирус SARS-CoV-2. Клинические проявления недостаточности иммунного обеспечения могут на несколько месяцев (а может быть, и больше) «отстоять» от момента воздействия в прошлом основной причины (чаще инфекции), поскольку на организацию петрификата и его распространение требуется время. Столь выраженный патоморфоз тимуса очень редко диагностируется прижизненно (УЗИ), а в основном является патоморфологической «находкой», когда, допустим, инфекция, приведшая к смерти, является проявлением уже сформировавшегося ИДС, а непосредственную причину необходимо «искать» в предшествующем анамнезе. Это является актуальным поводом для выявления группы риска таковых пациентов (на доклинической стадии развития выше обозначенных состояний) с последующим обеспечением им как более своевременной диагностики, консервативной медикаментозной поддержки (или радикального лечения), так и безопасного эпидемиологического окружения. Полученные нами результаты свидетельствуют о значимой диагностической роли УЗ-исследования тимуса для своевременной верификации его критических инволюций (субатрофии), тем более имеющих стабильный характер и признаки петрификации. При наличии этих признаков у пациента в комбинации с высокой инфекционной, иммуноопосредованной заболеваемостью и низкой концентрацией копий TREC в ядродержащих клетках крови в «сухой капле» (менее 500 копий) предлагаются конкретные рекомендации для окончательного исключения высоко вероятного иммунодефицитного заболевания.

*Ключевые слова:* тимус, иммунодефицитные состояния, инволюция тимуса, кальцинаты в тимусе

## DIAGNOSIS OF THE RISK, OR EXISTENCE OF IMMUNODEFICIENCY STATE IN CHILDREN ASSOCIATED WITH SUB-ATROPHY AND PETRIFICATION OF THE THYMUS

Rovda Yu.I.<sup>a</sup>, Vedernikova A.V.<sup>a</sup>, Shabaldin A.V.<sup>a, b</sup>, Khalivopulo I.K.<sup>b</sup>, Filipenko M.L.<sup>c</sup>, Minyailova N.N.<sup>a</sup>, Shmakova O.V.<sup>a</sup>, Otstavnov G.A.<sup>d</sup>, Vakulova T.M.<sup>a</sup>, Bukhtoyarova O.S.<sup>d</sup>, Krasnova N.V.<sup>d</sup>, Anchikova T.A.<sup>d</sup>, Mukhamadiyarov R.A.<sup>b</sup>, Dadonov V.V.<sup>a</sup>, Katanakhova M.V.<sup>e</sup>, Torgunakova A.V.<sup>e, f</sup>

<sup>a</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

<sup>b</sup> Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>c</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

<sup>d</sup> JSC Clinical Medical and Sanitary Unit "Energetik", Kemerovo, Russian Federation

<sup>e</sup> Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

<sup>f</sup> Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

**Abstract.** Timely diagnosis of immunodeficiency states (IDS) in children still presents significant issues, especially, when they develop due to failure of the thymus. Thymus pathology may be caused not only by fetogenetic reasons, but also by premature age-related involution caused by the impact of "excessive" stress factors such as infection, continuous hunger, chemotherapy, radiation exposure (including X-ray studies), prolonged hypoxia, tuberculosis infection, tumor growth, etc. Secondary involution processes in the thymus may lead not only to its sub-atrophy (microthymus), but also be accompanied by petrification, leading to irreversible loss of functional parenchyma. More often than any mentioned reasons, such deleterious effects are assigned to viral infections, especially in cases of proven thymic infections, with SARS-CoV-2 virus taking

a significant place. Clinical manifestations of immune deficiency can persist for several months (or more), from the moment of past pathogenic exposure (usually, infectious factor), over the time required for evolving a petrified structure and its spread. Such pronounced pathomorphosis of the thymus gland is uncommonly diagnosed during the lifetime by means of ultrasound examination. This is, mainly, a pathomorphological finding, when, for example, a life-threatening infection is a manifestation of the already evolved IDS. The immediate cause must be sought via the preceding monitoring. This is a relevant reason for identifying a risk group of such patients performed at the pre-clinical stage of the above-mentioned conditions, with subsequent provision of these patients with both timely diagnostics, conservative drug support (or radical treatment), and a safe epidemiological environment. Our results suggest a significant diagnostic role of ultrasound examination of the thymus for early verification of its critical involution (i.e., sub-atrophy), especially, persisting changes and signs of petrification. Upon revealing these signs in the patient, being combined with high infectious, immune-mediated morbidity and low concentration of TREC copies in nucleated blood cells in a dry drop preparations (less than 500 copies), specific recommendations are offered for the final exclusion of highly probable immunodeficiency disorder.

*Keywords: thymus, immunodeficiency states, thymus involution, thymus calcifications*

## Введение

Иммунодефицитные и иммуноопосредованные состояния чаще выявляются только в случаях клинически значимой симптоматики (в основном это проявления: аутоиммунной патологии, панцитопении, увеличенной частоты и продолжительности инфекционных заболеваний, присоединения оппортунистических инфекций, миелодиспластического синдрома, случаев мотивированной антибактериальной терапии с минимальным эффектом и т. д.), что является актуальным поводом для более раннего выявления причин этих клинических ситуаций или выявления группы риска таковых пациентов (на доклинической стадии развития выше обозначенных состояний) с последующим обеспечением им как более своевременной диагностики, консервативной медикаментозной поддержки (или радикального лечения), так и безопасного эпидемиологического окружения. Помимо этого, и посмертная морфологическая диагностика иммунодефицитных состояний (ИДС) также является важным аспектом установления причин тяжести и летального исхода.

Тимус в настоящее время рассматривается как производное иммунной системы и в большей степени как ее центральный орган. Он во многом определяет инфекционную, онкологическую заболеваемость, иммуноагрессивную патологию, проблему пересадки органов и т. д. ИДС и иммунная дисрегуляция по определению зависят от качества вилочковой железы, которое может быть фетогенетически детерминировано. А также из-за возможности и характера ее прижизненных повреждений, возрастной инволюции в различные периоды жизни. Не случайно в детской популяции (особенно раннего возраста) встречаются различные морфометрические биполярные состояния вилочковой железы (5-10%), где ее

размеры на порядок могут быть больше/меньше вариативных величин. Речь идет о размерах вилочковой железы (биполярных трансформациях) выше 90 перцентиля и меньше 10 перцентиля, в соответствующих по возрасту таблицах. В определенных случаях феномен тимомегалии (например, у новорожденных) рассматриваются как результат генетических поломок (нервно-эндокринно-иммунный синдром с тимомегалией), индуцированный модифицированными Нохгенами. Этот синдром может ассоциироваться и с врожденной патологией сердца [7]. Также предметом дискуссии является вопрос избыточной инфекционной заболеваемости (чаще респираторного тракта) у детей грудного и раннего возраста с биполярными состояниями тимуса, где оппоненты придерживаются прямо противоположных точек зрения. Отечественные ученые более категоричны с ответом «о более высокой заболеваемости, отчасти обусловленной иммунодефицитом» и иллюстрируют это достаточно большим исследовательским материалом [1, 3, 4, 11, 12, 14]. Тем не менее точка зрения зарубежных исследователей (и отчасти отечественных) тоже заслуживает внимания, где в качестве доказательств приводятся факты относительно благополучных исходов у этих детей [2, 6, 16, 17, 18, 20]. При этом окончательная точка в научном споре об ИДС или иммунной дисрегуляции у детей с биполярными трансформациями тимуса еще не поставлена и причина этого кроется в отсутствии надежных иммуноопосредованных биомаркеров, практической малодоступности генетической диагностики первичных иммунодефицитов, в снижении интереса медицинской науки к проблеме биполярных состояний вилочковой железы в грудном и раннем возрасте, в отсутствии длительных лонгитудинальных наблюдений за этой категорией больных и т. д. [15].

Тимус, как очень сложная регулирующая структура, постоянно подвергается острым стрессам, которые вызывают в органе так называемую адаптивную акцидентальную инволюцию, проявляющуюся цикличной динамикой, т. е. увеличением/снижением его массы (объема) и изменением функциональной активности. Степень выраженности и обратимость акцидентальной инволюции тимуса зависит от величины стрессового фактора (чаще инфекционно-воспалительного процесса), а также от исходного гено-фенотипически обусловленного функционального состояния иммунной системы [13]. Помимо этого в литературе представлены данные об агентах, вызывающих инфицирование самого тимуса [5, 23]. Несмотря на существование так называемого гемато-тимусного барьера, внутри органа были обнаружены инфекционные агенты, в том числе вирусы (грипп, корь, Коксаки В, вирус иммунодефицита человека, обезьян, лимфоцитарный хориоменингит и т. д.) [5, 23]. Также активно обсуждается интратимическая активность возбудителя COVID-19 [25]. И может быть, как следствие этого процесса, обозначены появление случаев болезни Кавасаки, системной красной волчанки и другой аутоиммунной патологии по истечению это инфекционного заболевания [5, 22]. Приводятся существенные доводы в пользу того, что интратимическая инфекция может играть непосредственную роль в возникновении атрофии тимуса, обусловленной повышенной гибелью телец Гассалья и кальцификацией [5, 22]. К сожалению, сейчас нет четких методик прижизненного определения у человека возбудителей в тимусе, что в значительной степени оказало бы содействие в установлении факта формирующегося ИДС при данной конкретной инфекции [5]. В некоторых случаях при четвертой, а чаще — пятой стадии акцидентальной инволюции тимуса (субатрофии, атрофии — по определению зарубежных и некоторых отечественных ученых) выявляется обызвествление (кальцификация, петрификация) участков паренхимы, в частности телец Гассалья [2]. Площадь петрификации (кальцификации) тимуса может быть различной, вплоть до поглощения основной части паренхимы, что, возможно, является в ряде случаев причиной столь радикальной и преждевременной инволюции органа. Отсюда возникает вопрос: может ли являться фактором риска развития ИДС (а может быть, уже свершившимся фактом) обнаружение кальцификатов в тимусе с критически низкой массой (за счет субатрофии, атрофии), и существуют ли (или возможны) на сегодняшний день этому достаточно веские обоснования?

Важный аспект заключается в том, что петрификат (кальцификат) — это свидетельство ло-

кального конечного патоморфоза, срок организации которого в органах не менее 2–4 месяцев, в связи с чем не всегда возможно его этиологию связать с той инфекцией, которая определяется в режиме online. Необходимо также учитывать, что петрификация ткани вилочковой железы идет за счет сокращения функционирующей ее паренхимы, приводящей к стабильной критичной инволюции органа и возможному развитию ИДС или других иммуноопосредованных состояний. Последний тезис является научной новизной, поскольку при активном научном поиске аналогичных предположений, утверждений (за исключением патоморфолога Ивановской Е.И. [2]) и попыток доказать обратное среди клиницистов получено не было.

Исходя из целенаправленного обзора литературы, складывается убеждение, что из многих факторов, вызывающих акцидентальную инволюцию, вплоть до кальцификации и атрофии тимуса (особенно у детей грудного, раннего возраста, отчасти дошкольного), доминирующее положение занимает инфекция. Во-первых, это наиболее частая причина, встречающаяся в перечне и природе перечисленных ниже патологических состояний, во-вторых, неинфекционные стрессоры (например, длительный голод, химиотерапия, лучевая нагрузка, системные аутоиммунные заболевания, иммуносупрессивная терапия, длительная гипоксия, опухолевый рост, патология беременности и плода и т. д. [2]) имеют более объективный анамнез, историю и стадии развития. Инфекция же может иметь различное течение (в том числе латентное), начало которой может быть неизвестным, а исход — непредсказуемым (фиброз, кальцификация, генерализация, тромбоз; в частности постковидный синдром и т. д.). Процесс кальцификации тканей (в нашем случае — при инфекции) может иметь разную степень интенсификации и распространения (иногда вне зависимости от активности основного процесса), а также хронологическую составляющую, занимающую по времени (до момента возможной идентификации) от 2 до 4 месяцев и более. Данное обстоятельство может затруднять диагностику начала необратимых инволютивных процессов в тимусе, связанных как с течением инфекционного процесса (в том числе в самом органе), так и развитием его кальцификации. Поэтому клинически значимое ИДС в виде тяжело протекавшей локальной инфекции или сепсиса (с транслокацией инфекции, синдромом системного воспалительного ответа, полиорганной симптоматикой, ДВС, цитопенией, со смешанной — в том числе оппортунистической флорой и пр.) может проявиться в достаточно отсроченном отрезке времени от момента первичного инфици-



цирования и иметь совершенно другую адгезивную флору и (или) системную гемокультуру, т. е. тогда, когда уже определилась критично низкая величина массы вилочковой железы (с петрификацией), не способной осуществлять свои непосредственные функции и неспособной к компенсаторной пролиферации.

Своевременная диагностика инволютивных изменений в тимусе, обусловленная кальцификацией матрикса является актуальным моментом, поскольку этот процесс необратим и имеет только негативный вектор развития со временем. Принципиально важным аспектом должно быть выявление начального этапа импрегнации тканей солями кальция, т. е. еще до развития атрофических процессов в вилочковой железе и нарушения ее функции. Особенно это касается детей грудничкового, раннего, дошкольного возраста, когда тимус наиболее активен в плане селекции и передачи основного пула дифференцированных наивных рабочих Т-лимфоцитов на периферию (в ткани) для защиты постоянства внутренней среды. Эта популяция в дальнейшем растет и поддерживается в автоматическом режиме, замещая со временем основные функции вилочковой железы и приводя ее к возрастной инволюции. Чем раньше произошла кальцификация паренхимы тимуса (например, внутриутробно, или в грудном, раннем возрасте), тем меньше должен быть пул эффекторных дифференцированных Т-лимфоцитов и лимфоцитов долговременной памяти на периферии, тем ниже процесс ауторегуляции иммунного ответа в условиях «отключения» импрегнированной кальцием вилочковой железы и тем большая вероятность развития ИДС и других иммуноопосредованных патологических состояний.

Одним из методов, позволяющих оценивать морфометрические параметры тимуса в режиме мониторинга, является сонография, которая может регистрировать в динамике не только объем и массу данного органа, но и его структуру (в том числе наличие петрификатов, характер и площадь их распределения). До сих пор нет опубликованных исследований частоты распространенности субатрофии, атрофии (с сочетанным кальцинозом) вилочковой железы по данным ультразвукового исследования у детей, и в том числе с оценкой их катамнеза. Во многом это зависит от отсутствия декретированного УЗИ-скрининга тимуса у детей вообще и в зависимости от возраста.

Как правило, такой патоморфоз тимуса фиксируют патологоанатомы и причину которого, в основном, связывают с инфекцией и реже — с некоторыми вышеперечисленными неинфекционными причинами (стрессорами) и которые не

вызывают побуждения для анализа и обсуждения подобной фатальной ситуации. В качестве непосредственной причины смерти указывается, например, эта инфекция (не ИДС), а изменения в тимусе характеризуются как последняя стадия (V) акцидентальной инволюции, дополнительно сочетающаяся с кальцинатами. Иногда и с кальцинатами в других органах. Принципиальным в этих случаях является то, что не учитывается значимость вилочковой железы и характер патоморфоза в ней, не принимается во внимание хронологический аспект образования кальцинатов (а отсюда — и последующей атрофии тимуса и ИДС), срок образования которых составляет от 2 до 4 и более месяцев. А поскольку это так, то причину инициирующую их появление логично было соотнести к более раннему сроку, чем та инфекция от которой ребенок экзистировал. В подобных клинических ситуациях в протоколах обследования нет декретированных показаний для УЗИ тимуса, и в случаях смерти атрофия тимуса, сочетанная с кальцинозом является патоморфологической находкой.

Еще раз необходимо подчеркнуть, что это очень редкая ситуация, когда подобная трансформация тимуса выявляется прижизненно (УЗ-диагностика), и в этом аспекте является подозрительным тот факт, что относительно большое число таких случаев у детей 1-й группы приходилось на последние 2-3 года, т. е. в период COVID-19-эпидемии. И в связи с этим было проведено исследование, результаты которого представлены ниже и которое проводилось в плане исключения возможных причин патоморфоза тимуса, а также в рамках предполагаемой концепции о вероятности внутритимического инфицирования (в частности COVID-19) со всеми вытекающими отсюда последствиями [21, 25]. Этому предшествовали другие исследования, целью которых было не только определение нормативных параметров вилочковой железы в популяции детей Кузбасса, но и диагностика риска развития или наличия ИДС способом выявления (или исключения) высокой сопряженности выше обозначенных УЗ-патоморфологических «находок» (микротимус+петрификаты) с «неадекватным» лабораторным иммунным профилем (TREC и KREC) и с «неблагополучным» целенаправленным «инфекционным» и иммуноопосредованным катамнезом у исследуемых пациентов основной группы (1) и группы сравнения, в отличие (3) от таковых детей контрольной группы (2).

## Материалы и методы

Исследования проводились на базах ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава РФ г. Кемерово, ФГБНУ НИИ КПССЗ г. Кемерово, ГАУЗ КОКБ

им. С.В. Беляева, АО КМСЧ «Энергетик» г. Кемерово. В них включались данные целенаправленного обзора отечественной и зарубежной литературы, их анализ и обобщение.

В процессе исследования с 2010 по 2024 год проводилась УЗИ-верификация морфометрических параметров тимуса у 850 детей популяции г. Кемерово, средний возраст которых составлял 3 года 6 мес. с вариациями отклонения от 10 до 90 перцентилей  $\pm 2$  года 8 мес. Из них группу 2 (контрольную) составили 375 детей в возрасте от 3 до 6 лет, у которых тимус визуализировался как образование средней эхогенности с несколько неоднородной структурой за счет небольшого количества включений точечного и линейного характера (которые подобным образом были обозначены и в крупном УЗ-исследовании тимуса у детей, проведенного Кузьменко Л.Г. и соавт. (2014) [8]), и величина которого (объем/масса) укладывалась в границы 10-90 перцентилей, что составляло  $21,0 \pm 11,02 \text{ см}^3 / 28,0 \pm 14,0 \text{ г}$  соответственно. Критерии включения и исключения из исследования отчасти заимствованы у Кузьменко Л.Г. и соавт. [7].

Группу 1 (основную) составили 20 детей, из которых 15 детей (75%) имели одинаковое возрастное и гендерное соотношение (м:д = 1,1:1,0) с детьми контрольной группы (n 2) и группы сравнения (n 3), а остальные 5 человек (25%) имели более зрелый возраст (от 7 до 17 лет). Определяющим критерием для формирования этой группы явилось 100%-ное наличие у них симптома «микротимуса» [9], или по другим источникам — субатрофия, атрофия или гипоплазия [8], или акцидентальная инволюция IV-V степени [3]) при УЗ-исследовании, морфометрические характеристики которого (объем/масса) были минимальными и соответствовали величинам в границах менее 10-5 перцентилей для данного возраста и пола ( $6,72 \pm 3,3 \text{ см}^3 / 9,4 \pm 4,6 \text{ г}$  соответственно). Данная инволюция в 100% сочеталась с наличием кальцинатов (петрификатов) в паренхиме вилочковой железы, которые были множественными и диффузно расположенными. Среди пациентов с 3 до 6 лет включительно (15 человек, 75%) средняя масса вилочковой железы составляла 7,2 г, при этом в нормативном перцентильном коридоре данного возраста масса тимуса колеблется от 16 до 48 г [8]. В старшей возрастной группе (5 человек, 25%) средняя масса тимуса составила 3,99 г, при значениях в нормативном диапазоне 7-29 г [8]. Петрификация также регистрировалась еще у 3 детей (2 ребенка (брат и сестра из двойни) в возрасте 3 лет и у 1 ребенка 10 лет с нормативными параметрами тимуса, что явилось поводом для исключения их из основной группы.

Что касается статистики, то относительный риск трансформации в «микротимус» (а точнее — в субатрофию, атрофию) у детей первой группы с кальцинатами в органе был очень высоким и равен значению 37,2, доверительный интервал (11,4-121,7), чувствительность — 86%, специфичность — 90%. В целом следует отметить, что выше названная группа была сформирована из числа обследуемых детей, обращавшихся в детскую поликлинику (в 2023-2024 годах) с жалобами по поводу частых респираторных и прочих инфекционных или других заболеваний (табл. 1) и которым с учетом информированного согласия родителей проводилось целенаправленное исследование иммунного и прочего статуса, включая УЗИ тимуса.

Группу 3 (сравнения) составили 30 детей того же в возрасте от 3 до 6 лет с сопоставимым гендерным соотношением с группой контроля и основной группой. Критерием отбора в эту группу была УЗ-морфометрическая величина (объем/масса) тимуса менее 10-5 перцентилей и которая была равна  $7,5 \pm 4,1 \text{ см}^3 / 10,4 \pm 5,8 \text{ г}$  соответственно. Группа формировалась из части детей контрольной группы с вышеуказанными параметрами тимуса. Здесь нужно обозначить обратимость микротимуса у детей группы сравнения, тогда как в основной группе этот феномен был стабильным. Другими отличиями от основной группы являлись отсутствие в паренхиме тимуса кальцинатов и несколько другой характер жалоб (в основном по поводу частых респираторных и прочих инфекционных или других заболеваний), который представлен в таблице 1 и на рисунке 1.

Важно отметить, что характер вскармливания и удельный вес посещающих детское дошкольное учреждение детей основной, контрольной групп и группы сравнения был примерно одинаковым.

Группу 4 составили 50 детей (от 1 мес. до 3 лет), истории болезни которых демонстрировали факты вынужденной тотальной тимэктомии в результате оперативного лечения врожденного порока сердца. Практически все дети страдали длительной недостаточностью кровообращения 2а-2б (т. е. находились в состоянии длительной гипоксии). Удаленный тимус в каждом случае подвергался морфологическому и гистологическому исследованию.

Сонографию тимуса и оценку результатов проводили согласно данным Кузьменко Л.Г. и соавт. (2002, 2014) [8, 10].

У детей был выполнен забор периферической крови, которая наносилась на фильтры Perkin Elmer 226 Guthrie cards (Perkin Elmer Health Sciences, США). Гатри-карты до использования хранились при комнатной температуре в лаборатории генетики КемГУ. Выделения ДНК вы-

**ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ (И RR 95% CI) В КАТАМНЕЗЕ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ И НОЗОЛОГИЙ У ДЕТЕЙ 3-6 ЛЕТ (1-3-Й ГРУПП) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОРМОМОРФОЗА, ПАТОМОРФОЗА ТИМУСА**

TABLE 1. FREQUENCY OF DETECTION (AND RR 95% CI) IN THE FOLLOW-UP OF CLINICAL SYNDROMES AND NOSOLOGIES IN CHILDREN 3-6 YEARS OLD (GROUPS 1-3) DEPENDING ON THE NORMAL PATHOMORPHOSIS OF THE THYMUS.

| Синдромы и нозологические формы<br>Syndromes and nosological forms                                                                                                                                                                         | Основная группа (n 1)<br>Main group (n 1)<br>n = 15 |                                      | Контрольная группа (n 2)<br>Control group (n 2)<br>n = 375 | Группа сравнения (n 3)<br>Comparison group (n 3)<br>n = 30 |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                            | Абс. (%)<br>Abs. (%)                                | Rn1/Rn2 (95% CI)<br>Rn1/Rn2 (95% CI) |                                                            | Rn3/Rn2 (95% CI)<br>Rn3/Rn2 (95% CI)                       | Абс. (%)<br>Abs. (%) |
| <b>ОРВИ (более 8 раз в году)</b><br>ARI (more than 8 times a year)                                                                                                                                                                         | 14 (93)                                             | 110,091 (14,8-817,095)               | 30 (8)                                                     | 4 (1,98-8,10)                                              | 9 (30)               |
| <b>ОРВИ не осложненная (менее 8 раз в году)</b><br>Uncomplicated acute respiratory viral infection (less than 8 times a year)                                                                                                              | 1 (7)                                               | 0,003 (0,000-0,019)                  | 375 (100)                                                  | 0,051 (0,03-0,07)                                          | 20 (67)              |
| <b>Обструктивный бронхит/бронхиальная астма</b><br>Obstructive bronchitis/bronchial asthma                                                                                                                                                 | 7 (47)                                              | 8,3 (3,2-21,7)                       | 30 (8)                                                     | 5,1 (2,6-10,0)                                             | 11 (37)              |
| <b>Катаральный отит / Catarrhal otitis</b>                                                                                                                                                                                                 | 7 (47)                                              | 3,6 (1,3-9,8)                        | 68 (18)                                                    | 1,826 (0,8-3,8)                                            | 9 (30)               |
| <b>Гнойный отит / Purulent otitis</b>                                                                                                                                                                                                      | 4 (27)                                              | 3,8 (1,3-11,3)                       | 30 (8)                                                     | 1,2 (0,4-3,9)                                              | 3 (10)               |
| <b>Пневмония / Pneumonia</b>                                                                                                                                                                                                               | 3 (20)                                              | 5,2 (1,6-16,7)                       | 15 (4)                                                     | 4,5 (2,0-9,9)                                              | 4 (13)               |
| <b>Кандидоз слизистых оболочек</b><br>Candidiasis of the mucous membranes                                                                                                                                                                  | 3 (20)                                              | 3,65 (1,1-12,1)                      | 22 (6)                                                     | 1,63 (0,53-5,00)                                           | 3 (10)               |
| <b>Острая кишечная инфекция</b><br>Acute intestinal infection                                                                                                                                                                              | 5 (33)                                              | 15,7 (6,3-39,0)                      | 7 (2)                                                      | 7,5 (3,7-15,2)                                             | 6 (20)               |
| <b>Дважды перенесенная ветряная оспа</b><br>Twice suffered from chickenpox                                                                                                                                                                 | 2 (13)                                              | 9,8 (2,8-34,4)                       | 4 (1)                                                      | 4,7 (1,4-15,5)                                             | 2 (7)                |
| <b>Лямблиоз / Giardiasis</b>                                                                                                                                                                                                               | 1 (7)                                               | 1,3 (0,1-9,5)                        | 19 (5)                                                     |                                                            | 0                    |
| <b>Иммуноопосредованная патология (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет, целиакия, очаговая склеродермия и т. д.)</b><br>Immune-mediated pathology (autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus, celiac disease, focal scleroderma, etc.) | 2 (13)                                              | 7,3 (1,9-27,3)                       | 6 (2)                                                      | 3,5 (1,0-12,4)                                             | 2 (7)                |
| <b>Афтозные и (или) герпетические проявления на коже и слизистых</b><br>Aphthous and/or herpetic manifestations on the skin and mucous membranes                                                                                           | 0                                                   |                                      | 22 (6)                                                     | 2,8 (1,16-6,70)                                            | 5 (17)               |
| <b>Атопический дерматит / Atopic dermatitis</b>                                                                                                                                                                                            | 3 (20)                                              | 5,1 (1,5-16,7)                       | 19 (5)                                                     | 1,2 (0,4-6,2)                                              | 2 (7)                |
| <b>Селективный дефицит IgA / Selective IgA deficiency</b>                                                                                                                                                                                  | 2 (13)                                              | 14,8 (4,8-45,3)                      | 2 (0,5)                                                    |                                                            | 0                    |

полняли из 6 дисков по 3 мм (примерно 20 мкл крови) с использованием реактивов, разработанных в Институте химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН г. Новосибирск), по прилагаемым инструкциям. Количественное определение TREC, KREC было проведено с помощью мультиплексной тест-системы, разработанной в Институте химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН г. Новосибирск). Набор реагентов адаптирован для проведения qPCR на приборе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США).

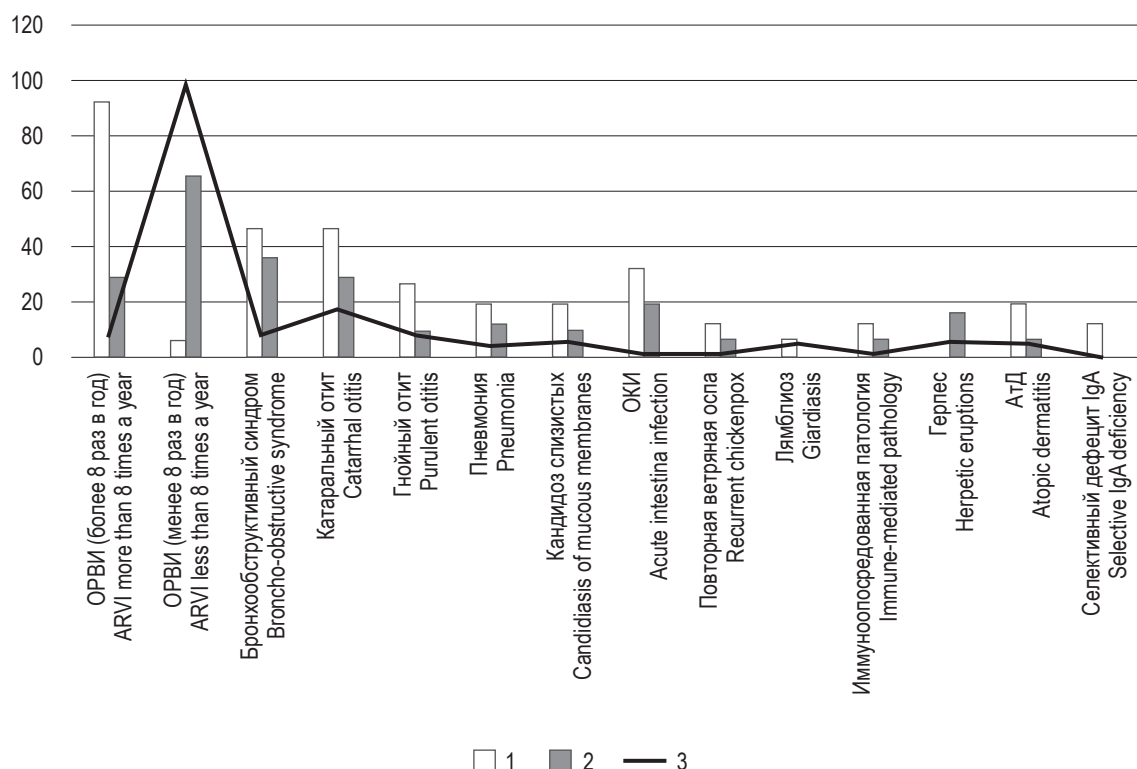
## Результаты

В настоящем исследовании были представлены результаты сравнительного изучения катанеза детей трех групп, отличающихся характером морфометрических (морфологических) изменений в тимусе (рис. 1, табл. 1).

По данным, полученным в ходе статистического анализа (табл. 1), наиболее высокий относительный риск (110,091 ДИ (14,8-817,095)) в реализации наиболее частой (более 8 раз в год)

заболеваемости ОРВИ наблюдается у детей 1-й группы с выявленным кальцинозом и субатрофией, атрофией вилочковой железы сравнении с контрольной группой (n 2). Также эти дети имеют значительно более высокие риски заболеваемости острой кишечной инфекцией (15,7 ДИ (6,3-39)) и наличия селективного дефицита иммуноглобулина А (14,8 ДИ (4,8-45,3)). В меньшей степени, но статистически значимо дети 1-й группы были отягощены риском более частых проявлений бронхообструктивного синдрома / бронхиальной астмы (8,3 ДИ (3,2-21,7)), иммуноопосредованных заболеваний (АИТ, СД и т. д.) (7,3 ДИ (1,9-27,3)), пневмонии (5,167 ДИ (1,5-16,7)), атопического дерматита (5,1 ДИ (1,5-16,7)), кандидоза слизистых оболочек (3,65 (1,1-12,1)), катарального и гнойного отита (3,6 ДИ (1,3-9,8) и 1,7 ДИ (0,4-7,2) соответственно); возобновлением повторных эпизодов ветряной оспы (9,8 ДИ (2,8-34,4)). Такие заболевания, как лямблиоз, афтозные и (или) герпетические проявления на коже и слизистых имели риск реализации не чаще, чем у детей контрольной группы.

Дети 3-й группы (группа сравнения) с микро-тимусом (гипоплазией или субатрофией), но без



**Рисунок 1. Процент частоты выявления в катанезе клинических синдромов и нозологий у детей 3-6 лет (1-3-й групп) в зависимости от нормоморфоза, патоморфоза тимуса**

Примечание. 1 – основная группа, 2 – контрольная группа, 3 – группа сравнения.

Figure 1. The percentage of frequency of detection in follow-up of clinical syndromes and nosologies in children 3-6 years old (groups 1-3) depending on the normal pathomorphosis of the thymus.

Note. 1, main group; 2, control group; 3, comparison group.



проявлений кальциноза в сравнении с группой 2 (контроля), также имеют повышенный риск развития большинства вышеперечисленной патологии, что является основанием для статистического сравнительного сопоставления с аналогичным показателем детей основной группы (n 1) (рис. 2). Риск реализации такой патологии, как гнойный отит, лямблиоз, atopический дерматит, селективный дефицит IgA у детей 3-й группы был не выше детей контрольной группы (n 2).

Необходимо сделать акцент на том, что по полученным данным, дети 1-й группы по сравнению с 3-й группой имеют статистически более высокий относительный риск реализации тех заболеваний, которые также значимо преобладали в последней группе по отношению к контролю (n 2), а именно: ОРВИ более 8 раз в год – 13,391 ДИ (1,9-93), (хи-квадрат – 16, при  $p < 0,001$ ), острая кишечная инфекция (7,5 ДИ (3,7-15,2)), бронхиальная астма/обструктивный бронхит (5,1 ДИ (2,6-10)), пневмония (4,5 ДИ (2-9,9)), иммуноопосредованные состояния (3,5 ДИ (1-12,4)), гнойный и катаральный отит (1,97 ДИ (0,88-4,45)) и (1,5 ДИ (0,7-3,5)) соответственно; кандидоз слизистых оболочек (1,6 (0,6-4,1)), воз-

обновление повторных эпизодов ветряной оспы (1,5 ДИ (0,5-4,6)). И если риск развития таких заболеваний, как гнойный отит, atopический дерматит, селективный дефицит IgA третьей группе был не выше, чем у детей популяции (группа 2), то в первой группе он также достоверно доминировал над ними.

В изучаемом статусе 5 детей 1-й группы, возраст которых был от 7 до 17 лет, имелись также критически низкие морфометрические параметры вилочковой железы (микротимус) и ее существенная петрификация. И если анализировать из анамнеза весь спектр фиксированных заболеваний, указанных в таблице 1, на рисунках 1, 2, то такие заболевания, как ОРВИ (более 8 раз в году), бронхиальная астма, пневмония, иммуноопосредованная патология имели риск реализации в этой подгруппе в 7-14 раз чаще в сравнении с контрольной группой. Таким образом, вся основная группа (от 3 до 17 лет) была скомпрометирована не только стабильным негативным патоморфозом тимуса (микротимус+петрификация), но и избыточной инфекционной и иммуноопосредованной заболеваемостью, что с высокой степенью вероятности может являться критерием

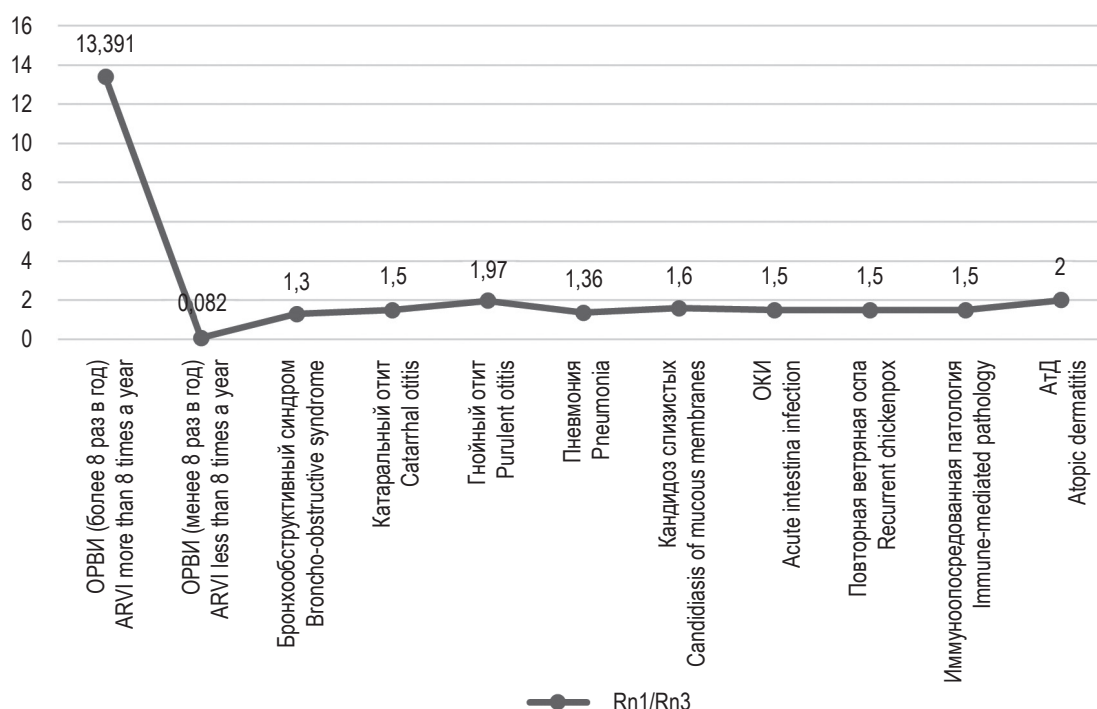


Рисунок 2. Относительный риск (Rn1/Rn3) выявления в анамнезе клинических синдромов и нозологий у детей 3-6 лет (1-й и 3-й групп) в зависимости от нормо-, патоморфоза тимуса

Примечание. ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; бронхообструктивный синдром – бронхиальная астма / обструктивный бронхит; ОКИ – острая кишечная инфекция; АД – atopический дерматит.

Figure 2. Relative risk (Rn1/Rn3) of identifying clinical syndromes and nosologies in follow-up in children 3-6 years old (groups 1 and 3) depending on the normal pathomorphosis of the thymus

Note. ARVI, acute respiratory viral infection; broncho-obstructive syndrome, bronchial asthma/obstructive bronchitis; AI, acute intestinal infection; ATD, atopic dermatitis.

ИДС у них с неблагоприятным в будущем прогнозом.

С целью уточнения причин кальциноза и субатрофии, атрофии ткани вилочковой железы у детей 1-й группы, анализ анамнестических данных и оценка предшествующих перенесенных инфекций была сделана с акцентом на заболеваемость COVID-19. Если оценивать антенатальный период всех детей этой группы, то у большинства пациентов не было выявлено отягощающих факторов в это время, но 3 детей были зачаты путем экстракорпорального оплодотворения (13%), в двух случаях беременность протекала на фоне коронавирусной инфекции (10%), в одном случае мать пациентки имела сахарный диабет 1-го типа (5%). Все исследуемые дети родились доношенными. Из 20 детей 1-й группы, с субатрофией, атрофией и петрификацией вилочковой железы, у 15 человек (75%) коронарвирусная инфекция была документирована по амбулаторным картам и из бесед с родителями или в ходе исследования путем выявления титра IgG к COVID-19. В контрольной группе (n 2) из 21 ребенка (метод случайной выборки) от 3 до 17 лет, регистрировалось 5 (24%) документированных случаев перенесенного COVID-19 ( $\chi^2 = 10,74$   $p = 0,002$ ), среди них, 1 ребенок с относительно малыми размерами тимуса без наличия петрификатов. Учитывая столь явное статистическое преобладание коронарвирусной инфекции у детей 1-й группы в прошлом, в период заболевания у них не исключена и интратимическая инвазия вируса SARS-CoV-2 с последующим патоморфозом вилочковой железы (субатрофия, атрофия + петрификация).

Чтобы поставить значимую точку в дискуссии о взаимосвязи морфологии и функции органов, о наличии иммунодефицита, было решено сопоставить катамнез и уровни его сопряженности с тимопоэтической функцией (по концентрации копий TREC в ядродержащих клетках крови в «сухом пятне») у детей, которые имели как критическую инволюцию (микротимус) с петрификацией (n 1), так и нормальную структуру органа (n 2).

В иммунном профиле 10 детей (от 3 до 6 лет) основной группы (n 1), среднее количество копий TREC (в 105 ядродержащих клеток из образцов сухой капли крови) было существенно ниже такового 30 детей (n 2) контрольной группы (449,4 против 1267;  $\chi^2 = 7,4$ , при  $p < 0,05$ ). Количество копий KREC в 105 аналогичных клеток было примерно равным (907 против 1005;  $\chi^2 = 2,1$ , при  $p < 0,05$ ). Столь выраженное снижение количества TREC в образцах сухой капли крови являлось дополнительным аргументом в пользу наличия высокого риска ИДС (в большей степени клеточного звена) детей основной группы (n 1).

Если по данным большинства источников причиной столь глубокой и необратимой инволюции тимуса (его атрофия + кальцификация) является запредельный по силе или времени фактор (стрессор), то в клинической практике должны быть подобные примеры, которые можно было обобщить либо подвергнуть исследованию. В настоящем исследовании приводится анализ историй болезни 50 детей раннего возраста (от 1 мес. до 3 лет) (n 4), подвергшихся вынужденной тотальной тимэктомии в результате оперативного лечения врожденного порока сердца. Практически все дети страдали относительно длительной недостаточностью кровообращения 2а-2б (т. е. находились в состоянии длительной гипоксии), что являлось экстремальной стрессовой нагрузкой на органы, в том числе и на тимус. При морфологическом и гистологическом исследовании удаленного тимуса фиксировали как нормальную величину и массу, так и тимомегалию и критически низкие его параметры. Количество детей, у которых морфологи регистрировали субатрофию, атрофию тимуса, было равно 15 (30%), но ни в одном из них не было случаев петрификации. В данном случае это иллюстрация, противоречащая представлению о том, что любая неинфекционная экстремальная стрессовая ситуация (в данном случае длительная гипоксия) — почти обязательное условие развития субатрофии, атрофии тимуса с сочетанной его петрификацией.

## Обсуждение

Все выше представленные результаты свидетельствуют о высокой степени иммунной недостаточности (в большей степени комбинированной), которая наиболее демонстративно проявляется у детей первой группы с критично малыми размерами тимуса и его петрификацией. Это проявляется статистически значимым более частым возникновением широкого спектра нозологий, клинических синдромов, связанных как с вирусной, так отчасти с бактериальной и грибковой инфекцией, с иммуноопосредованными состояниями в сравнении с таковыми у детей как контрольной группы, так и детей, тимус которых также имел низкие морфометрические параметры, но без кальцификации. У последних, перечень вышеобозначенных патологических состояний (кратность которых тоже выше популяционной) был на треть меньше; реже, чем у детей 1-й группы, возникали заболевания, обусловленные бактериальной и грибковой инфекцией. Представленные клинические «параллели» у детей исследуемых групп в определенной степени могут отражать выраженность и глубину морфологических изменений в тимусе. Логично пред-

полагать, что степень патоморфоза вилочковой железы и недостаточности иммунного обеспечения в третьей группе были выражены в меньшей степени, поскольку в ее паренхиме не было признаков кальцификации как в первой группе и патологические клинические проявления были более редкими и менее выражены. В пользу этого предположения свидетельствует и восстановление размеров и массы вилочковой железы до нормативных по результатам повторного УЗ-исследования (спустя 1-2 месяца) у трети исследуемых детей третьей группы. В совокупности это может отражать более функциональный характер процессов в вилочковой железе, который обозначается во многих отечественных источниках как акцидентальная (стрессзависимая) инволюция с очень высокими шансами на восстановление. Напротив, у детей первой группы (у которых наличие микротимуса сочеталось с его кальцификацией) при повторном УЗ-исследовании обратной восстановительной динамики со стороны морфометрических параметров органа не наблюдалось.

Учитывая значительное преобладание случаев заболевания коронарновирусной инфекцией у детей 1-й группы и явное учащение случаев прижизненной диагностики (УЗ-исследование) злокачественного патоморфоза тимуса (субатрофия, атрофия + петрификация) в период COVID-19-эпидемии, не исключена его зависимость от внутритимического инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Также выраженное снижение количества TREC (в образцах сухой капли крови) по отношению к группе контроля являлось дополнительным аргументом в пользу наличия высокого риска ИДС (в большей степени клеточного звена) у детей основной группы (n 1).

Исходя из обзора целенаправленного списка литературы, складывается убеждение, что из многих факторов, вызывающих акцидентальную инволюцию вплоть до кальцификации и атрофии тимуса (особенно у детей грудного, раннего возраста, отчасти дошкольного), доминирующее положение занимает инфекция. Об этом в определенной степени могут свидетельствовать результаты фиксирующие отсутствие петрификации в субатрофичных, атрофичных тимусах детей, подвергшихся воздействию длительного стрессового неинфекционного фактора — гипоксии (проявления НК 2а-2б), которым была проведена вынужденная тимэктомия при операции на порочном сердце. Возможно, в этом процессе могут быть задействованы другие причины, скорее всего инфекция и (или) конституция.

В нашем представлении инфекция — это наиболее частая причина, встречающаяся в перечне и природе выше перечисленных патологиче-

ских состояний (или неинфекционных стрессоров), которые имеют более объективный анамнез, историю и стадии развития. Инфекция же может иметь различное течение (в том числе латентное), начало которой может быть неизвестным, а исход — непредсказуемым (фиброз, кальцификация, генерализация, тромбоз; в частности — постковидный синдром и т. д.). Процесс кальцификации тканей (в нашем случае — при инфекции) может иметь разную степень интенсификации и распространения (иногда вне зависимости от активности основного процесса), а также — хронологическую составляющую, занимающую по времени (до момента возможной идентификации) от 2-4 месяцев и более. Данное обстоятельство может затруднять диагностику начала необратимых инволютивных процессов в тимусе, связанных как с течением инфекционного процесса (в том числе в самом органе), так и развитием его кальцификации. Поэтому клинически значимое ИДС в виде тяжело протекающей локальной инфекции или сепсиса может проявиться в достаточно отсроченном отрезке времени от момента первичного инфицирования и повреждения тимуса и иметь совершенно другую адгезивную флору и (или) системную гемокультуру, т. е. тогда, когда уже определилась критично низкая величина массы вилочковой железы, не способной осуществлять свои непосредственные функции и компенсаторную пролиферацию. Принципиально важно в случаях летального исхода у детей такой же возрастной группы проводить ретроспективный анализ медицинской документации с целью выяснения причины смерти (в первую очередь ИДС) и связи ее с инволютивными изменениями в вилочковой железе (до стадии субатрофии, атрофии с сочетанной петрификацией) с большой вероятностью обусловленных перенесенной ранее инфекцией (за несколько месяцев, а может быть, и лет до момента смерти) либо актуальной инфекцией на момент смерти, в том числе с внутритимической локализацией, либо другими причинами неинфекционного происхождения. Большое значение имеет информация о наличии сочетанных петрификатов в других органах и определение инфекционных возбудителей в самом тимусе. Случаи выявления корреляционной связи между фатальным (летальным) исходом (вследствие развития генерализованной инфекции — сепсиса, или локальной инфекции с тяжелыми необратимыми осложнениями) и критичной инволюцией тимуса (атрофия, акцидентальная инволюция IV-V стадии) с сочетанной кальцификацией могут являться достаточным аргументом в пользу выше представленных версий: наличия ИДС и причины его проявления. Но в реальной врачебной практике

у детей с подобной угрожающей клинко-морфологической ситуацией целенаправленное УЗИ тимуса и иммунный профиль крови зачастую не проводятся, в анализируемых посмертных эпикризах историй болезни, так же как и в протоколах патоморфологического исследования, диагноз «иммунодефицитное состояние» не выставляется либо выставляется как «фоновый диагноз — акцидентальная инволюция тимуса»; при аутопсии целенаправленно не определяется инфекционная флора в ткани тимуса.

В качестве демонстрации такого предположения приводятся ниже 2 клинических примера.

#### **Клинический случай 1**

Ребенок 4 лет, из тройни, несколько пониженного питания. Из диспансерной группы часто и длительно болеющих инфекционными заболеваниями (преимущественно ОРВИ), которые по данным амбулаторной карты и анамнеза регистрировались в среднем 10 и более случаев в год. Из них вирусной этиологии — свыше 30 раз (из них 1 раз COVID-19); бактериальной этиологии — 4 случая (3-кратно — острый тонзиллит, 1 — дакриоцистит), случаев грибковой этиологии — 3 (рецидивирующий кандидоз слизистых оболочек ротовой полости). Средняя продолжительность заболеваний составила 20 дней, Срочная госпитализация потребовалась в 8 случаях в связи с судорожным (5 случаев), бронхообструктивным синдромами (3 случая). Несколько раз проводилось лечение антибиотиками. Исходя из этих данных, пациента отнесли к группе риска с предполагаемого ИДС. Следующим этапом диагностики являлось проведение сонографии вилочковой железы, при которой были обнаружены ее критично низкие масса (3,4 г) и объем (2,5 см<sup>3</sup>) по отношению к референсным значениям таковых (масса 16-48 г, объем 9,2-15,2 см<sup>3</sup>) для детей данной возрастной группы. Паренхима тимуса на всем протяжении была диффузно импрегнирована гиперэхогенными включениями — кальцинатами. Концентрация TREC в 105 ядросодержащих клеток из образцов сухой капли крови равнялась 421 копии и была значительно ниже, чем в группе сравнения — 1267 копий. Данный результат также являлся поводом для предположения ИДС. При сборе анамнеза и изучении медицинских документов двух других sibсов, их инфекционная заболеваемость укладывалась в средние значения по региону и настороженности не вызвала. Никаких патологических изменений на УЗИ тимуса обнаружено не было. Таким образом, в представленном случае определялись 3 «формализованных маркера» (высокая сочетанная инфекционная заболеваемость, наличие субатрофии, атрофии тимуса с петрификацией, низкая концентрация TREC в 105 ядросодержа-

щих клеток из образцов сухой капли крови) высоковероятного ИДС. В настоящее время проводится дообследование и реабилитация.

#### **Клинический случай 2**

Ребенок Ч.М., в возрасте 4 месяца 15 дней, заболел со слов матери ОРВИ, протекающей с фебрильной лихорадкой и с синдромом бронхообструкции, по поводу которых поступил в местный стационар практически на 2-й день заболевания, где оказывалась патогенетическая и симптоматическая терапия + антибиотик (ампициллин). На 5-й день заболевания по настоянию матери выписан из отделения с нормальной температурой тела, но ингаляции с пульмикортом продолжались в амбулаторных условиях. На 3-й день от момента выписки вновь рецидив лихорадки и нарастание тяжести бронхообструктивного синдрома + появление симптомов ларинготрахеита. Резкая динамика нарастания тяжести заболевания послужила поводом для госпитализации в этот же день в специализированное детское отделение раннего возраста ГАУЗ областной клинической больницы г. Кемерово, где выставлен предварительный диагноз «полисегментарная пневмония» (подтвержденная рентгенологически), острый стенозирующий ларинготрахеит. Тяжесть состояния потребовала перевод в этот же день в отделение реанимации и интенсивной терапии и оказания медицинской помощи по протоколу токсико-септической бактериальной инфекции + посиндромная терапия ларинготрахеита и бронхообструкции и т. д. На 2-й день госпитализации переведен на управляемое дыхание в связи с нарастанием тяжести состояния из-за дыхательной недостаточности. Появились признаки полиорганной недостаточности, ДВС, транслокации инфекции (энтероколит), рефрактерности к проводимой антибактериальной терапии широкого спектра действия. Столь стремительное развитие вышеперечисленных синдромов послужило поводом для постановки диагноза «сепсис» на фоне ИДС с соответствующей коррекцией медикаментозной терапии. Несмотря на проводимое лечение, на 3-й день госпитализации ребенок экзитировал. При аутопсии, патологоанатомами был установлен основной диагноз «острая генерализованная вирусно-бактериальная инфекция (сепсис), стенозирующий ларинготрахеит, умеренный энтероколит, миозит задней перстнечерпаловидной мышцы, очагово-сливная бронхопневмония, серозный менингоэнцефалит, серозный интерстициальный миокардит, серозный перикардит». Осложнение: ДВС-синдром, отек головного мозга. При посмертном бактериологическом исследовании выявлены комбинации *E. Coli*, *Str. viridans*, *Candida* spp, *Kl. pneumoniae* в тканях



головного мозга, легких, кишечника. Помимо этого, при макроскопическом исследовании и гистологии внутренних органов было установлено, что ребенок имеет признаки акцидентальной инволюции вилочковой железы 5-й степени (субатрофия, атрофия), а именно, крайне малые морфометрические параметры, равные объему в 4,5 см<sup>3</sup> и массе 6,0 г (при средней массе у детей данной возрастной группы 10-12 г), тельца Гас-саля многочисленные, кистозно расширенные, слоистые с мелкими фокусами кальциноза. Кроме того, выявлены рассеянные мелкие фокусы кальциноза в мягких оболочках головного мозга. При анализе данных анамнеза жизни никакихотячающих обстоятельств в антенатальном периоде и на всем протяжении жизни выявлено не было, за исключением перенесенной ОРВИ-инфекции на 2-м месяце жизни без видимых внешне клинических последствий. На патолого-анатомической конференции был сделан вывод о том, что ребенок имел тяжелый комбинированный иммунодефицит, связанный с выраженной атрофией тимуса вследствие импрегнации солями кальция всей паренхимы железы. На наличие тяжелого комбинированного иммунодефицита указывает необратимая критически низкая величина массы и объема тимуса (с наличием петрификатов), и фактор фатальной генерализации инфекции (сепсис). Учитывая данные о среднем сроке формирования кальцинатов в течение 2-4 месяцев и более, высказаны предположения о перенесенной инфекции внутриутробно или за несколько месяцев до настоящего заболевания, которая в том числе имела внутритимическую локализацию и локализацию в оболочках головного мозга. Инфекция, диагностируемая в стационаре, приобрела характер смешанной и генерализованной уже на фоне формирующегося иммунодефицита, нарастающего параллельно инволютивным процессам в вилочковой железе. Диагноз «ИДС» патологоанатомами поставлен не был, хотя регистрировались ими все выше обозначенные маркеры. Посев ткани тимуса на флору не осуществлялся. Таким образом, данный пациент имел 2 больших формализованных критерия (субатрофию, атрофию тимуса с петрификацией и наличие фатальной генерализованной инфекции – сепсиса, что соответствовало определенному ИДС.

## Заключение

В связи с высокой вероятностью развития у детей крайне неблагоприятного исхода тяжело и (или) длительно протекающих инфекционных заболеваний (вплоть до сепсиса) с целью исключения вторичного ИДС показано УЗ-исследование тимуса (сонографию) для выявления его критически низких морфометрических параметров (соответствующим понятию субатрофия, атрофия) и его петрификации.

Считаем необходимым сонографию тимуса включить в декретированный список обследования детей с кратностью 1 раз в 2 года.

Рекомендуем обязательную сонографию тимуса спустя 2-3 месяца от момента выздоровления от тяжелой инфекции (в том числе COVID-19); при резком похудании, химиотерапии, избыточной лучевой нагрузке, тубинтоксикации, длительной гипоксии, тубинфицировании, онкологии и при действии других «запредельных стрессоров». При выявлении критически малых морфометрических параметров тимуса (масса/объем) относительно его нормативных величин для данного возраста, необходимо повторное исследование через 2-3 месяца. При обнаружении отсутствия динамики или прогрессирования субатрофии, атрофии (микротимуса), тем более наличия петрификатов в паренхиме, показано клиническое обследование, включая полный иммунный профиль пациента для исключения ИДС и его причин.

В случае смерти детей от инфекционных заболеваний, аутоиммунных, эндокринных, врожденных аномалий, и других выше обозначенных патологических состояниях, патоморфологу оценивать и описывать состояние тимуса (массу, объем, структуру, оценку степени лимфатизации органа, наличие петрификатов, определение микрофлоры в ткани органа, в том числе методом ПЦР), в том числе петрификаты в других органах – для более точной диагностики ИДС как одной из основной причины смерти. При наличии петрификатов в субатрофичном, атрофичном тимусе для исключения ИДС ретроспективно оценивать присутствие в анамнезе (истории болезни и других сопутствующих медицинских документах) информации о перенесении ранее тяжелых инфекционных заболеваний (в том числе COVID-19), выше представленных неинфекционных заболеваний и данных иммунологического обследования (если такое проводилось).

## Список литературы / References

1. Ваганов П.Д., Мартынов М.И., Михеева И.Г. Гормональные нарушения у детей с синдромом увеличения вилочковой железы и возможная их коррекция // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2000. Т. 45, № 4. С. 32. [Vaganov P.D., Martynov M.I., Mikheeva I.G. Hormonal disorders in children with thymus

enlargement syndrome and their possible correction. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2000, Vol. 45, no. 4, p. 32. (In Russ.)]

2. Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В., Волощук И.Н. Патология тимуса у детей. СПб.: Сотис, 1996. 270 с. [Ivanovskaya T.E., Zairatyants O.V., Leonova L.V., Voloshchuk I.N. Pathology of the thymus in children]. St. Petersburg: Sotis, 1996. 270 p.

3. Иноземцева-Фермин Е.А., Кузьменко Л.Г., Острые инфекционные заболевания у детей с увеличенной вилочковой железой в анамнезе // Педиатрия, 1993. № 5. С. 107-108. [Inozemtseva-Fermin E.A., Kuzmenko L.G., Acute infectious diseases in children with a history of enlarged thymus gland. *Pediatriya = Pediatrics*, 1993, no. 5, pp. 107-108. (In Russ.)]

4. Кельцов В.А. Современные представления о роли эндокринной системы в регуляции иммуногенеза в норме и патологии // Вопросы охраны материнства и детства, 1986. № 7. С. 58-60. [Keltsov V.A. Modern ideas about the role of the endocrine system in the regulation of immunogenesis in health and pathology. *Voprosy okhrany materinstva i detstva = Issues of Maternal and Childhood Protection*, 1986, no. 7, pp. 58-60. (In Russ.)]

5. Козлов В.А. Определяющая роль тимуса в иммунопатогенезе аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваний // Медицинская иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 39-58. [Kozlov V.A. The decisive role of the thymus in the immunopathogenesis of autoimmune, oncological and infectious diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 39-58. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-DRO-2591.

6. Косенкова Т.В., Леонова Е.С., Ляликова Г.В. Уровни активации системы комплемента и его компонентов у здоровых детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 1990. № 7. С. 104. [Kosenkova T.V., Leonova E.S., Lyalikova G.V. Levels of activation of the complement system and its components in healthy children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 1990, no. 7, p. 104. (In Russ.)]

7. Кузьменко Л.Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2012. Т. 91, № 3. С. 37-43. [Kuzmenko L.G. Conceptual view on the genesis of congenital thymomegaly. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2012, Vol. 91, no. 3, pp. 37-43. (In Russ.)]

8. Кузьменко Л.Г., Неижко Л.Ю., Смыслова З.В., Быстрова О.В., Эсмурзиева З.И., Вахрушева С.И., Ряхина Н.Н., Нкане Нзола М.М., Уддин М.Д. Оценка массы тимуса у детей разного возраста по данным ультразвукового сканирования // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 3. С. 56-61. [Kuzmenko L.G., Neizhko L.Yu., Smyslova Z.V., Bystrova O.V., Esmurzieva Z.I., Vakhrusheva S.I., Ryakhina N.N., Nkane Nzola M.M., Uddin M.D. Assessment of thymus mass in children of different ages according to ultrasound scanning data. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2014, Vol. 93, no. 3, pp. 56-61. (In Russ.)]

9. Кузьменко Л.Г., Смыслова З.В., Киселева Н.М., Быстрова О.В., Агарвал Р.К. К вопросу о тимусе, связанной с ним терминологии и состоянии здоровья детей с большим тимусом // Здоровье и образование в XXI веке, 2015. Т. 17, № 4. С. 97-107. [Kuzmenko L.G., Smyslova Z.V., Kiseleva N.M., Bystrova O.V., Agarwal R.K. On the issue of the thymus, related terminology and the health status of children with a large thymus L.G. Kuzmenko. *Zdorovye i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in the XXI Century*, 2015, Vol. 17, no. 4, pp. 97-107. (In Russ.)]

10. Кузьменко Л.Г., Сименихина К.Н., Неижко Л.Ю., Саркер Л., Вахрушева С.И. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2002. Т. 81, № 6. С. 22-26. [Kuzmenko L.G., Simenikhina K.N., Neizhko L. Yu. Sarker L., Vakhrusheva S.I. Assessment of the size of the thymus gland in children of the first two years of life according to ultrasound scanning. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2002, Vol. 81, no. 6, pp. 22-26. (In Russ.)]

11. Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Мазурина М.А. Особенности анамнеза, соматического и невропсихического статуса детей первого года жизни с тимомегалией // Педиатрия, 1985. Т. 64, № 2. С. 26-29. [Kuzmenko L.G., Tyurin N.A., Mazurina M.A. Features of the anamnesis, somatic and neuropsychic status of children of the first year of life with thymomegaly. *Pediatriya = Pediatrics*, 1985, Vol. 64, no. 2, pp. 26-29. (In Russ.)]

12. Матковская Т.В. К патогенезу тимомегалии у детей // Проблемы эндокринологии, 1988. Т. 34, № 2. С. 34-38. [Matkovskaya T.V. On the pathogenesis of thymomegaly in children. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 1988, Vol. 34, no. 2, pp. 34-38. (In Russ.)]

13. Постовалова Е.А., Макарова О.В., Косырева А.М., Михайлова Л.П. Морфология тимуса и особенности его клеточного состава при экспериментальном остром и хроническом язвенном колите // Архив патологии, 2019. Т. 81, № 5. С. 53-63. [Postovalova E.A., Makarova O.V., Kosyreva A.M., Mikhailova L.P. Morphology of the thymus and features of its cellular composition in experimental acute and chronic ulcerative colitis. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology*, 2019, Vol. 81, no. 5, pp. 53-63. (In Russ.)]

14. Прилуцкая В.А. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у детей раннего возраста с синдромом тимомегалии. Минск, 2001. С. 256-260. [Prilutskaya V.A. Functional state of the pituitary-thyroid system in young children with thymomegaly syndrome]. Minsk, 2001, pp. 256-260.

15. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Ведерникова А.В., Шабалдин А.В., Халивопуло И.К., Зинчук С.Ф., Шмакова О.В., Лобыкина А.А. Эволюционные аспекты тимологии в педиатрической практике // Медицин-

ская иммунология, 2023. Т. 25, № 1. С. 59-68. [Rovda Yu.I., Minyailova N.N., Vedernikova A.V., Shabaldin A.V., Khalivopulo I.K., Zinchuk S.F., Shmakova O.V., Lobykina A.A. Evolutionary aspects of thymology in pediatric practice. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 59-68. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-ЕАО-2544.

16. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Заратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х, 1998. 232 с. [Kharchenko V.P., Sarkisov D.S., Vetshev P.S., Galil-Ogly G.A., Zaratyants O.V. Diseases of the thymus gland]. Moscow: Triada-X, 1998. 232 p.

17. Хлыстова З.С., Калинина И.И., Шмелева С.П. Время появления эндокринной и лимфоцитопоэтической функции тимуса человека в эмбриогенезе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2000. Т. 130, № 10. С. 453-457. [Khlystova Z.S., Kalinina I.I., Shmeleva S.P. Time of appearance of the endocrine and lymphocytopoietic function of the human thymus in embryogenesis. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2000, Vol. 130, no. 10, pp. 453-457. (In Russ.)]

18. Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г., Осадчая О.А., Каск Л.Н. Морфометрия тимуса плодов различного гестационного возраста и доношенных новорожденных детей по данным ультразвукового исследования // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2015. Т. 94, № 1. С. 68-72. [Esmurzieva Z.I., Kuzmenko L.G., Osadchaya O.A., Kask L.N. Morphometry of the thymus of fetuses of different gestational ages and full-term newborns according to ultrasound data. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2015, Vol. 94, no. 1, pp. 68-72. (In Russ.)]

19. Getts D.R., Chastain E.M., Terry R.L., Miller S.D. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2013, Vol. 255, no. 1, pp. 197-209.

20. Hofmann W.J., Möller P., Otto H.F. Thymic hyperplasia. I. True thymic hyperplasia. Review of the literature. *Klin. Wochenschr.*, 1987, Vol. 65, no. 2, pp. 49-52.

21. Lins M.P., Smaniotto S. Potential impact of SARS-CoV-2 infection on the thymus. *Can. J. Microbiol.*, 2021, Vol. 67, no. 1, pp. 23-28.

22. Mucci J., Hidalgo A., Mocetti E., Argibay P.F., Leguizamon M.S., Campetella O. Thymocyte depletion in Trypanosomacruzi infection is mediated by trans-sialidase-induced apoptosis on nurse cell complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, pp. 3896-3901.

23. Savino W. The thymus is a common target organ in infectious diseases. *PLoS Pathog.*, 2006, Vol. 2, no. 6, e62. doi: 10.1371/journal.ppat.0020062.

24. Salle V. Coronavirus-induced autoimmunity. *Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 226, 108694. doi: 10.1016/j.clim.2021.108694.

25. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.Q., Du P., Wei D., Zhang Y., Sun X.-X., Gong L., Yang X., He L., Zhang L., Yang Z., Geng J.-J., Chen R., Zhang H., Wang B., Zhu Y.-M., Nan G., Jiang J.-L., Li L., Wu J., Lin P., Huang W., Xie L., Zheng Z.-H., Zhang K., Miao J.-L., Cui H.-Y., Huang M., Zhang J., Fu L., Yang X.-M., Zhao Z., Sun S., Gu H., Wang Z., Wang C.-F., Lu Y., Liu Y.-Y., Wang Q.-Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.-N. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2020, Vol. 5, no. 1, 283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x.

#### Авторы:

**Ровда Ю.И.** — д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

**Ведерникова А.В.** — ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

**Шабалдин А.В.** — д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории пороков сердца, отдела хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

#### Authors:

**Rovda Yu.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Vedernikova A.V.**, Assistant Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Shabaldin A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Outpatient Pediatrics, Propaedeutics of Childhood Diseases and Postgraduate Training, Kemerovo State Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Heart Diseases, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation



**Халивопуло И.К.** — к.м.н., кардиохирург, заведующий отделением кардиохирургии № 2 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

**Филипенко М.Л.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник и заведующий группой фармакогеномики ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия

**Миняйлова Н.Н.** — д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

**Шмакова О.В.** — к.м.н., заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

**Отставнов Г.А.** — врач-педиатр педиатрического отделения АО Клиническая медико-санитарная часть «Энергетик», г. Кемерово, Россия

**Вакулова Т.М.** — ассистент кафедры поликлинической педиатрии, преподаватель детских болезней и последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

**Бухтоярова О.С.** — врач ультразвуковой диагностики АО Клиническая медико-санитарная часть «Энергетик», г. Кемерово, Россия

**Краснова Н.В.** — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики АО Клиническая медико-санитарная часть «Энергетик», г. Кемерово, Россия

**Анчикова Т.А.** — генеральный директор, главный врач АО Клиническая медико-санитарная часть «Энергетик», г. Кемерово, Россия

**Мухамадияров Р.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

**Дадонов В.В.** — студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово, Россия

**Катанакхова М.В.** — лаборант лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия

**Торгунакова А.В.** — ведущий инженер-технолог лаборатории цитогенетики Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»; инженер кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

**Khalivopulo I.K.**, PhD (Medicine), Chief Regional Specialist Cardiovascular Surgeon, Head, Department of Cardiac Surgery No. 2, Cardiovascular Surgeon, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Filipenko M.L.**, PhD (Biology), Leading Researcher, Head, Pharmacogenomics Group, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

**Minyailova N.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Shmakova O.V.**, PhD (Medicine), Head, Department of Pediatrics and Neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Otstavnov G.A.**, Pediatrician, Pediatric Department, JSC Clinical Medical and Sanitary Unit "Energetik", Kemerovo, Russian Federation

**Vakulova T.M.**, Assistant Professor, Department of Outpatient Pediatrics, Propaedeutics of Childhood Diseases and Postgraduate Training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Bukhtoyarova O.S.**, Ultrasound Diagnostics Doctor, JSC Clinical Medical and Sanitary Unit "Energetik", Kemerovo, Russian Federation

**Krasnova N.V.**, PhD (Medicine), Ultrasound Diagnostics Doctor, JSC Clinical Medical and Sanitary Unit "Energetik", Kemerovo, Russian Federation

**Anchikova T.A.**, General Director, Chief Physician, JSC Clinical Medical and Sanitary Unit "Energetik", Kemerovo, Russian Federation

**Mukhamadiyarov R.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Dadonov V.V.**, Student, Pediatric Faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Katanakhova M.V.**, Laboratory Assistant, Cytogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

**Torgunakova A.V.**, Leading Engineer-Technologist, Cytogenetics Laboratory, Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Engineer-Technologist, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation