



Н О В О С Т И

Мал золотник, да горюг

В 2024 году Нобелевскую премию по физиологии или медицине разделили специалисты в области генетики и молекулярной биологии Виктор Эмброс (Victor Ambros) и Гэри Равкан (Gary Ruvkun) из американского штата Массачусетс. Их открытие 1993 года изначально показалось весьма мелко-масштабным, но три десятилетия спустя важность впервые описанных ими микроРНК стала несомненной.

С конца 1980-х годов будущие нобелевские лауреаты изучали особенности развития излюбленных генетиками в качестве модели круглых червей *Caenorhabditis elegans*^{1,2}. В природе эти маленькие — длиной около 1 мм — нематоды живут всего 2–3 нед, что делает

их удобной мишенью для изучения роста и старения. Впрочем, основное внимание специалисты уделили «врождённым порокам развития» — Эмброс изучал мутантов по гену *lin-4*, которые запаздывали в росте и не формировали половых органов, а Равкан работал с червями с повреждённым геном *lin-14*, которые, напротив, опережали в развитии норму, пропуская одну из личиночных стадий, но в итоге не вырастали до нормальных размеров.

Учёные секвенировали оба гена и заметили, что последовательности короткого *lin-4* с неясной функцией были комплементарны фрагменту более длинного *lin-14*. В лаборатории Эмброса обнаружили, что участок *lin-4* синтезирует очень короткую РНК — впоследствии названную микроРНК — из 21 нуклеотида, которая связывается с РНК *lin-14* и подавляет экспрессию последнего, нарушая рост червя^{3,4}.

Поначалу научное сообщество отнеслось к их открытию сдержанно, поскольку ген *lin-4* был обнаружен только у этой группы червей и, казалось, не имел отношения к другим организмам. Однако в 2000 году Равкан представил данные о гене *let-7*, который также кодирует регуляторную микроРНК, переключающую *C. elegans* с личиночной стадии развития⁵. Но *let-7* уже был описан у многих животных и у человека! Сомнений не оставалось: микроРНК — важные регуляторы экспрессии генов не только у червей.

На сегодняшний день в геноме человека выявлено более тысячи генов с последовательностями микроРНК. Нарушение экспрессии и регуляции микроРНК наблюдают при болезни Альцгеймера, вирусных инфекциях, аутоиммунных, воспалительных и психических расстройствах. Наиболее активно учёные исследуют возможности использования микроРНК в качестве потенциальных биомаркёров и терапевтических мишеней при злокачественных новообразованиях⁶.

Несмотря на активные исследования, пока не существует высокоточного диагностического теста, который мог бы выявлять патологические состояния на

[Для практикующих специалистов важен потенциал микроРНК в качестве инструментов для раннего выявления, прогнозирования дальнейшего течения и диагностики метастазирования онкозаболеваний.]

основе экспрессии микроРНК. В настоящее время результаты профильных работ носят **контраверсионный характер**.

Тем не менее для практикующих специалистов важен потенциал микроРНК в качестве инструментов для раннего выявления, прогнозирования дальнейшего течения и диагностики метастазирования⁷ злокачественных опухолей, в том числе и вышеупомянутой микроРНК Let-7⁸. Кроме того, некротизирующий энтероколит новорождённых, бронхолёгочная дисплазия и ассоциированные с ними характеристики микроРНК служат предметом активного изучения.

Сепсис по-новому

Результатом **международного** многоцентрового ретроспективного когортного исследования 2024 года⁹ стало создание **шкалы прогнозирования** неблагоприятных исходов у детей с предполагаемой или подтверждённой инфекцией, эффективность которой превосходит существовавшие ранее подходы. Новые критерии определения риска **детского сепсиса и септического шока**, получившие название Phoenix sepsis score, основаны на анализе 3,6 млн случаев и консенсусе 35 экс-

пертов Международного общества медицины критических состояний (Society of critical care medicine, SCCM)¹⁰.

Предыдущие критерии диагностики сепсиса детей были приняты в 2005 году¹¹ и, по мнению многих специалистов, **давнo устарели**¹². При этом обновлённая в 2016 году целевой группой Sepsis-3 методика определения сепсиса взрослых¹³ не получила одобрения для применения у пациентов младше 18 лет.

Участники специальной группы, созданной в 2019 году под эгидой SCCM, **опросили 2835 врачей**, а также провели систематический обзор и метаанализ 3 049 699 госпитализаций пациентов младше 18 лет в стационары, отделения интенсивной терапии и неотложной помощи. Эксперты рассмотрели несколько способов оценки состояния, и наиболее эффективными оказались восьми- и четырёхорганная модели. Поскольку последняя **проще и требует меньше лабораторных исследований**, было принято решение утвердить именно её в качестве предлагаемого для внедрения подхода (таб.).

Новые критерии детского сепсиса должны максимально повысить уровень его идентификации и минимизировать ложноположительные заключения, что важно для сокращения **ненужного использования** противомикробных препаратов

Phoenix sepsis score — шкала риска детского сепсиса и септического шока

Система (баллы)	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Дыхательная (0–3)	PaO ₂ :FiO ₂ ≥400 или SpO ₂ :FiO ₂ ≥292	PaO ₂ :FiO ₂ <400 и любая респираторная поддержка или SpO ₂ :FiO ₂ <292 и любая респираторная поддержка	PaO ₂ :FiO ₂ — 100–200 и ИРП* или SpO ₂ :FiO ₂ — 148–220 и ИРП	PaO ₂ :FiO ₂ <100 и ИРП или SpO ₂ :FiO ₂ <148 и ИРП
Сердечно-сосудистая (0–6)**	• Нет вазоактивной поддержки. • Лактат <5 ммоль/л • Среднее АД*** в зависимости от возраста	1 балл за каждый пункт: • 1 вазоактивный препарат; • лактат 5–10,9 ммоль/л	2 балла за каждый пункт: • 2 вазоактивных препарата; • лактат ≥11 ммоль/л	—
	Младше 1 мес >30	Младше 1 мес — 17–30	Младше 1 мес <17	—
	1–11 мес >38	1–11 мес — 25–38	1–11 мес <25	—
	1–2 года >43	1–2 года — 31–43	1–2 года <31	—
	2–5 лет >44	2–5 лет — 32–44	2–5 лет <32	—
	5–12 лет >48	5–12 лет — 36–48	5–12 лет <36	—
	12–17 лет >51	12–17 лет — 38–51	12–17 лет <38	—
Коагуляции (0–2)	• Тромбоциты ≥100×10 ³ /мкл • МНО ≤1,3 • D-димер ≤2 мг/л • Фибриноген ≥100 мг/л	1 балл за каждый пункт (максимум 2): • тромбоциты <100×10 ³ /мкл; • МНО >1,3; • D-димер >2 мг/л; • фибриноген <100 мг/л	—	—
Нервная (0–2)	• Количество баллов по шкале комы Глазго >10 • Есть реакция зрачков	Количество баллов по шкале комы Глазго ≤10	Отсутствие реакции зрачков на свет	—

Примечание. Сепсис — позорение на инфекцию и 2 балла и более по Phoenix sepsis score. Септический шок — сепсис и 1 балл по разделу сердечно-сосудистой системы шкалы.

* Инвазивная респираторная поддержка.

** Расчёт баллов по сердечно-сосудистой системе включает три параметра: вазоактивную поддержку, уровень лактата и среднее АД.

*** Артериальное давление.

и оптимизации лечения. В то же время следует воздержаться от **негибкого применения шкалы**, так как директивы не могут полностью заменить клиническое суждение опытного и бдительного специалиста.

Внезапная смерть под микроскопом

Данные, представленные международной группой исследователей в текущем году в журнале *JAMA neurology*¹⁴, позволяют сделать очередной шаг в понимании этиологии **синдрома внезапной детской смерти (СВДС)**. Молекулярный анализ материала аутопсии пациентов, летальный исход которых был обусловлен этим состоянием, выявил признаки нейровоспаления, а в одном случае эксперты обнаружили **специфичный вирус**.

В ходе исследования (n=71, постконцептуальный возраст 54,5–63,2 нед) измеряли **уровень неоптерина** в спинномозговой жидкости. Рост концентрации этого метаболита свидетельствует о **нейровоспалении** и характерен для острых вирусных инфекций, гранулематозных и опухолевых процессов, отторжения трансплантата и некоторых аутоиммунных заболеваний.

Высокий уровень неоптерина выявили в шести случаях. У одного из этих младенцев обнаружили **парэховирус человека 3-го типа** в спинномозговой жидкости, гиппокампе, ткани ствола головного мозга и печени. При жизни у пациента не было признаков энцефалита.

В странах с высоким уровнем дохода СВДС — одна из **основных причин смерти** детей в возрасте от 28 до 360 дней¹⁵. Диагноз верифицируют, если после вскрытия не удаётся найти этиологический или патогенетический фактор летального исхода¹⁶. Его риск повышает употребление родителями

[Новые критерии детского сепсиса должны максимально повысить уровень его идентификации и минимизировать ложноположительные заключения, сократив ненужное использование противомикробных препаратов.]



© e_lis / Коллекция/stock

алкоголя, табака или наркотических средств. Кроме того, значение имеют перегревание ребёнка, предшествующее обращение за неотложной медицинской помощью, **кормление из бутылочки**, преждевременные роды и внутриутробные патологические состояния^{16,17}.

Одна из основных причин СВДС — нарушение **правил безопасного сна младенца**, сформулированных в конце

прошлого века*. Их распространение позволило значительно снизить смертность, однако со временем эффект перестал быть настолько выраженным¹⁸. Возможно, что эта неблагоприятная тенденция обусловлена появлением новых потенциально опасных факторов, а также снижением бдительности родителей, которые, даже зная правила, соблюдают их недостаточно¹⁹. **SP**

[Одна из основных причин СВДС — нарушение правил безопасного сна младенца, сформулированных в конце прошлого века. Их распространение позволило значительно снизить смертность.]

* Кораблёва Н.Н. Смерть младенцев, ассоциированная со сном: современный взгляд и подходы к профилактике // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2022. №4 (92). С. 53–58.

Литература

1. Ambros V. A hierarchy of regulatory genes controls a larva-to-adult developmental switch in *C. elegans* // *Cell*. 1989. Vol. 57. №1. P. 49–57. [PMID: 2702689]
2. Finney M., Ruvkun G., Horvitz H.R. The *C. elegans* cell lineage and differentiation gene *unc-86* encodes a protein with a homeodomain and extended similarity to transcription factors // *Cell*. 1988. Vol. 55. №5. P. 757–769. [PMID: 2903797]
3. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* // *Cell*. 1993. Vol. 75. №5. P. 843–854. [PMID: 8252621]
4. Wightman B., Ha I., Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans* // *Cell*. 1993. Vol. 75. №5. P. 855–862. [PMID: 8252622]
5. Reinhart B.J., Slack F.J., Ruvkun G. et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* // *Nature*. 2000. Vol. 403. №6772. P. 901–906. [PMID: 10706289]
6. Chakraborty A., Patton D.J., Smith B.F., Agarwal P. miRNAs: potential as biomarkers and therapeutic targets for cancer // *Genes (Basel)*. 2023. Vol. 14. №7. P. 1375. [PMID: 37510280]
7. Lazaridis A., Katifelis H., Kalampokas E. et al. Utilization of miRNAs as biomarkers for the diagnosis, prognosis, and metastasis in gynecological malignancies // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25. №21. P. 11703. [PMID: 39519256]
8. Wang F., Zhou C., Zhu Y., Keshavarzi M. The microRNA *Let-7* and its exosomal form: epigenetic regulators of gynecological cancers // *Cell Biol. Toxicol.* 2024. Vol. 40. №1. P. 42. [PMID: 38836981]
9. Sanchez-Pinto L.N., Bennett T.D., DeWitt P.E. et al. Development and validation of the phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock // *JAMA*. 2024. Vol. 331. №8. P. 675–686. [PMID: 38245897]
10. Schlapbach L.J., Watson R.S., Sorce L.R. et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock // *JAMA*. 2024. Vol. 331. №8. P. 665–674. [PMID: 38245889]
11. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 6. №1. P. 2–8. [PMID: 15636651]
12. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Maffei F.A. et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study // *Crit. Care*. 2015. Vol. 19. №1. P. 325. [PMID: 26373923]
13. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the 3rd International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315. №8. P. 762–774. [PMID: 26903335]
14. Ramachandran P.S., Okaty B.W., Riehs M. et al. Multiomic analysis of neuroinflammation and occult infection in sudden infant death syndrome // *JAMA Neurol.* 2024. Vol. 81. №3. P. 240–247. [PMID: 38285456]
15. Fleming P.J., Blair P.S., Pease A. Sudden unexpected death in infancy: aetiology, pathophysiology, epidemiology and prevention in 2015 // *Arch. Dis. Child.* 2015. Vol. 100. №10. P. 984–988. [PMID: 25699563]
16. Vincent A., Chu N.T., Shah A. et al. Sudden infant death syndrome: risk factors and newer risk reduction strategies // *Cureus*. 2023. Vol. 15. №6. P. e40572. [PMID: 37465778]
17. Erck Lambert A.B., Shapiro-Mendoza C.K., Parks S.E. et al. Characteristics of sudden unexpected infant deaths on shared and nonshared sleep surfaces // *Pediatrics*. 2024. Vol. 153. №3. P. e2023061984. [PMID: 38374785]
18. Gras-Le Guen C., Franco P., Planoulaine S. Editorial: Sudden infant death syndrome: moving forward // *Front. Pediatr.* 2022. Vol. 10. P. 972430. [PMID: 35935351]
19. Moon R.Y., Mindell J.A., Honaker S. et al. The tension between AAP safe sleep guidelines and infant sleep // *Pediatrics*. 2024. Vol. 153. №4. P. e2023064675. [PMID: 38529562]