2022 16+
ТОМ 13 Volume
Выпуск 5 Issue

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. ФГБВОУ 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. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

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

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

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. 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. Averin – 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. Imyanitov – 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. Krasnoshekova — 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-rf.ru
подписной индекс
70479 — на полугодие
81557 — на год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

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

Издатель, учредитель:
ООО «Эко-Вектор»
Щепин Е.В. (генеральный директор)
Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)
Смирнова И.В. (корректор)
Еленин В.А. (верстка)

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

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

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 16,75.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс B2B».
191180, Санкт-Петербург,
наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 2-8193-lv.
Подписано в печать 30.09.2022
Выход в свет 25.11.2022

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 диссертации, 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. Горьковая — 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. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

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

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

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. 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. Симаходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

Н. Татевиан — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

Н.П. Шабалов — доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ 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. Mikirtichan – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Mikliaeva – 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

В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Д.О. Иванов, О.Л. Красногорская
Факторы риска смерти новорожденных после оперативных вмешательств в раннем неонатальном периоде 5

◆ EDITORIAL

V.F. Bezhenar, L.A. Ivanova, D.O. Ivanov, O.L. Krasnogorskaya
Newborns death risk factors after surgical interventions in the early neonatal period 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. Цымбал, В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов, М.А. Пахомова
Дисплазия соединительной ткани у детей с бронхообструктивным синдромом 23

Г.Г. Кудряшов, А.О. Нефедов, Г.В. Точильников, Ю.Г. Змитриченко, Ю.С. Крылова, М.З. Догонадзе, Н.В. Заболотных, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедляева, М.Л. Витовская, П.В. Гаврилов, А.А. Азаров, В.Ю. Журавлев, Т.И. Виноградова, П.К. Яблонский
Оригинальная экспериментальная модель туберкулеза и рака легкого 33

Т.С. Горзий, Е.А. Белогурова, Н.П. Денисенко, М.Д. Денисенко, В.И. Николаев
Использование параметров сердечно-сосудистой деятельности для определения полоролевой идентичности человека 43

А.П. Трашков, Т.Д. Гаглоева, А.И. Будько, О.И. Тимаева, М.Ю. Копаева, А.Б. Черепов, Н.В. Цыган, А.А. Станжевский, А.Г. Васильев, М.А. Пахомова, Д.Н. Майстренко, К.А. Сергунова, Д.С. Сысоев, С.В. Шатик, Д.О. Антуганов, А.Л. Коневега
Исследование биораспределения и кинетических характеристик радиофармацевтического лекарственного препарата на основе биспецифических антител к элементам опухоль-ассоциированной стромы и изотопа лютеция 177 51

А.Н. Колчина, О.В. Халецкая, В.Н. Борисова
Транзиторная гипераммониемия новорожденных: клинические проявления и влияние на нервно-психическое развитие детей на первом году жизни 61

◆ ORIGINAL STUDIES

A.A. Tsymbal, V.G. Arsentev, N.P. Shabalov, M.A. Pahomova
Connective tissue dysplasia in children with broncho-obstructive syndrome 23

G.G. Kudriashov, A.O. Nefedov, G.V. Tochilnikov, Yu.G. Zmitrichenko, Yu.S. Krylova, M.Z. Dogonadze, N.V. Zabolotnyh, M.E. Dyakova, D.S. Esmedlyaeva, M.L. Vitovskaya, P.V. Gavrilov, A.A. Azarov, V.Yu. Zhuravlev, T.I. Vinogradova, P.K. Yablonskii
Original experimental model of tuberculosis and lung cancer 33

T.S. Gorziy, E.A. Belogurova, N.P. Denisenko, M.D. Denisenko, V.I. Nikolaev
Using cardiovascular parameters for determination of person's gender identity 43

A.P. Trashkov, T.D. Gagloeva, A.I. Budko, O.I. Timaeva, M.Yu. Kopaeva, A.B. Cherepov, N.V. Tsygan, A.A. Stanzhevsky, A.G. Vasiliev, M.A. Pahomova, D.N. Maistrenko, C.A. Sergunova, D.S. Sysoev, S.V. Shatic, D.O. Antuganov, A.L. Konevega
Biodistribution and kinetic characters of radiopharmaceutical medication based on biospecific antibodies to tumor-associated stroma elements and ^{177}lutcium 51

A.N. Kolchina, O.V. Haletskaya, V.N. Borisova
Transient hyperammonemia in newborns: clinical and laboratory parameters and neurological outcomes in patients in the first year of life 61

◆ ОБЗОРЫ

З.В. Нестеренко, О.В. Лагно, Е.А. Панков
Поиск новых терапевических мишеней при бронхиальной астме (обзор литературы) 71

В.А. Дерябина, Т.В. Брус, С.С. Пюрвеев
Эндометриоз и аденомиоз: общие черты и различия 81

С.С. Скляр, А.П. Трашков, М.В. Мацко, А.Л. Коневега, М.Ю. Копаева, А.Б. Черепов, Н.В. Цыган, Б.И. Сафаров, Н.Е. Воинов, А.Г. Васильев
Гематоэнцефалический барьер: особенности изменений структурно-функциональной организации у пациентов с глиобластомой 99

◆ REVIEWS

Z.V. Nesterenko, O.V. Lagno, E.A. Pankov
Search for new therapeutic targets in asthma. review 71

V.A. Deryabina, T.V. Brus, S.S. Pyurveev
Endometriosis and adenomyosis: common and disparate features 81

S.S. Sklyar, A.P. Trashkov, M.V. Matsko, A.L.Konevega, M.Yu. Kopaeva, A.B. Cherepov, N.V. Tsygan, B.I. Safarov, N.E. Voinov, A.G. Vasiliev
Blood-brain barrier: peculiarities of structural and functional organization in patients with glioblastoma 99

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.О. Иванов, А.Н. Тайц, Л.В. Дитковская, Н.Н. Матвеева, О.Л. Красногорская, А.В. Поздняков, И.В. Мызникова, А.А. Малышева, С.В. Кузьминых, А.Д. Орлова, А.А. Веретенникова

Неонатальный сахарный диабет и поликистоз яичников у ребенка с тяжелой инсулинорезистентностью, обусловленной вариантом в гене *INSR*. Описание клинического случая 109

В.В. Баринова, И.О. Буштырева, А.А. Абовян, Н.Б. Кузнецова, А.Е. Шаталов, Т.Л. Боташева

Клинический случай индуцированной лактации у биологической матери в перименопаузе в программе суррогатного материнства 121

И.А. Горланов, О.К. Минеева, С.А. Лаптиев, Л.М. Леина, И.Р. Милявская, Е.П. Федотова, Е.С. Большакова

Пигментная ксеродерма: обзор литературы и клинический случай 129

◆ CLINICAL OBSERVATION

D.O. Ivanov, A.N. Taits, L.V. Ditkovskaya, N.N. Matveeva, O.L. Krasnogorskaya, A.V. Pozdnyakov, I.V. Myznikova, A.A. Malysheva, S.V. Kuzminykh, A.D. Orlova, A.A. Veretennikova

Neonatal diabetes mellitus and polycystic ovaries in a child with severe insulin resistance caused by a variant in the *INSR* gene. Description of the clinical case 109

V.V. Barinova, I.O. Bushtyreva, A.A. Abovyan, N.B. Kuznetsova, A.E. Shatalov, T.L. Botasheva

A clinical case of induced lactation in a biological mother in perimenopause in a surrogacy program of art..... 121

I.A. Gorlanov, O.K. Mineeva, S.A. Laptiev, L.M. Leina, I.R. Milyavskaya, E.P. Fedotova, E.S. Bolshakova

Pigmented xeroderma: literature review and clinical case 129

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

А.Ю. Маленова

Динамика родительских установок женщин до и после рождения первого ребенка 141

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

Arina Yu. Malenova

Dynamics of parental attitudes of women before and after the birth of the first child 141

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 151

◆ INFORMATION

Rules for authors 151

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1355-21
Научная статья

ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

© В.Ф. Беженарь [1], Л.А. Иванова [2], Д.О. Иванов [3], О.Л. Красногорская [3]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Иванов Д.О., Красногорская О.Л. Факторы риска смерти новорожденных после оперативных вмешательств в раннем неонатальном периоде // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 5–21. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1355-21

Актуальность. Смертность детей, прооперированных в раннем неонатальном периоде, остается высокой, несмотря на объединенные усилия хирургов, анестезиологов, клинических фармакологов и многих других специалистов.
Цель — определение факторов риска смерти детей в периоде новорожденности после оперативных вмешательств, проведенных в раннем неонатальном периоде.
Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование двух групп детей, проходивших лечение в Перинатальном центре Педиатрического университета. В основную группу вошло 77 новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде и погибших в первые 28 дней жизни. В контрольную группу вошло 287 детей, прооперированных в первые 7 сут и переживших 28 дней жизни.
Результаты. В основной группе статистически значимо ниже был процент пороков, выявленных пренатально; статистически значимо чаще были диагностированы множественные врожденные пороки развития и врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы. Установлены факторы риска гибели новорожденных детей после операции, проведенной в перинатальном периоде: особенности соматического статуса матерей (хроническая никотиновая интоксикация, гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия, хронические сывороточные гепатиты В и С, патология мочевыделительной системы и щитовидной железы, эктопия шейки матки), акушерско-гинекологического анамнеза (хроническое воспаление органов нижнего этажа полового тракта, два и более абортов у повторнородящих, плацентарная недостаточность в анамнезе при предыдущей беременности, предшествующее родоразрешение путем кесарева сечения), течения беременности (угрожающее прерывание беременности, острые респираторные вирусные инфекции, обострения хронических инфекционных заболеваний, ранний токсикоз, носительство *Cytomegalovirus* и *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов, бессимптомная бактериурия, гестационная анемия, недостаточность кровообращения, гипотрофия плода, аномалии количества околоплодных вод, диагностированные при ультразвуковом исследовании в 3-м триместре беременности), родов (тазовое предлежание плода и мекониальная окраска околоплодных вод), состояния последа (хламидийное и восходящее инфицирование).
Заключение. У беременных с пренатально диагностированными врожденными пороками развития плода необходимо проводить бактериологические исследования, экстренное гистологическое исследования последа для выявления возможного микробного поражения, а также своевременного обследования и лечения новорожденных и предстоящим/перенесенным хирургическим вмешательством.

Ключевые слова: младенец; новорожденный; факторы риска; сердечно-сосудистая система; метаболические заболевания; прогноз; хирургия.

Поступила: 12.08.2022 **Одобрена:** 20.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1355-21
Research Article

NEWBORNS DEATH RISK FACTORS AFTER SURGICAL INTERVENTIONS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

© Vitaly F. Bezhenar [1], Lidiia A. Ivanova [2], Dmitry O. Ivanov [3], Olga L. Krasnogorskaya [3]

[1] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

[2] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

[3] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Perinatal Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bezhenar VF, Ivanova LA, Ivanov DO, Krasnogorskaya OL. Newborns death risk factors after surgical interventions in the early neonatal period. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):5-21. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1355-21

BACKGROUND: The mortality rate of children operated on in the early neonatal period remains high, despite the combined efforts of surgeons, anesthesiologists, clinical pharmacologists, and many other specialists.

AIM: to determine the risk of death of children in the period of birth, after surgical interventions carried out in the period of the neonatal period.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was conducted between two groups of children treated at the Perinatal Center of the Pediatric University. The main group included 77 newborns operated on in the early neonatal period and died in the first 28 days of life. The control group included 287 children operated on in the perinatal period and survived 28 days.

RESULTS: In the main group, the percentage of defects detected prenatally was statistically significantly lower; statistically significantly more often multiple congenital malformations and congenital malformations of the cardiovascular system were diagnosed. Risk factors for the death of newborns after surgery performed in the perinatal period have been established: features of the somatic status of mothers (chronic nicotine intoxication, hypertension and arterial hypertension, chronic serum hepatitis B and C, pathology of the urinary system and thyroid gland, cervical ectopia), obstetric gynecological history (chronic inflammation of the organs of the lower floor of the genital tract, two or more abortions in multiparous women, placental insufficiency in history during a previous pregnancy, previous delivery by caesarean section), course of pregnancy (threatening abortion, acute respiratory viral infections, exacerbations of chronic infectious diseases, early toxicosis, carriage of *Cytomegalovirus* and *Herpes simplex* types 1 and 2, asymptomatic bacteriuria, gestational anemia, circulatory failure, fetal malnutrition, abnormalities in the amount of amniotic fluid diagnosed by ultrasound study in the 3rd trimester of pregnancy), childbirth (breech presentation of the fetus and meconium staining of amniotic fluid), afterbirth conditions (chlamydial and ascending infection).

CONCLUSIONS: In pregnant women with prenatally diagnosed congenital malformations of the fetus, it is necessary to conduct bacteriological studies, emergency histological examination of the placenta to identify possible microbial damage, as well as timely examination and treatment of newborns and upcoming / undergone surgery.

Keywords: infant; newborn; risk factors; cardiovascular system; metabolic diseases; prognosis; surgery.

Received: 12.08.2022 **Revised:** 20.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современная хирургия раннего неонатального периода за последние годы претерпела значительные изменения. Благодаря развитию антенатальной диагностики в настоящее время большинство врожденных пороков может быть выявлено еще до рождения ребенка. Предпочтительная методика в настоящее время — радикальная одномоментная коррекция аномалий развития, хотя при этом нет однозначного отказа и от этапной коррекции врожденных пороков, в том числе врожденных пороков сердца [19]. Предпочтительный доступ — малоинвазивные и эндохирургические вмешательства. Эндохирургические вмешательства позволяют выполнять коррекцию врожденных пороков с минимальным риском для здоровья пациентов. Однако проведение подобного вида операций возможно далеко не в любом стационаре, так как требует от хирурга знания анатомо-физиологических особенностей организма новорожденного, опыта в лечении новорожденных, в том числе недоношенных детей, совершенного владения эндохирургической техникой [9, 18].

Одной из важнейших причин неонатальной смертности являются врожденные пороки сердца. Отчасти это связано с необходимостью проведения оперативного лечения в первые дни жизни, что стало возможно благодаря совершенствованию кардиохирургической помощи. За последние годы были достигнуты значительные результаты в области оперативной техники, перфузии, анестезии и выхаживания младенцев, особенно за счет индивидуализации подхода в каждом конкретном случае. Авторы отмечают, что риск кардиохирургического вмешательства в периоде новорожденности резко увеличивается при наличии дополнительных факторов, таких как малый гестационный возраст и низкая масса тела [23], однако остальные факторы риска в настоящее время изучены недостаточно.

Еще одна причина проведения оперативных вмешательств в раннем неонатальном периоде — врожденные пороки развития и опухоли центральной нервной системы. Если при врожденных пороках развития центральной нервной системы летальность в неонатальном периоде невысокая, то после удаления интракраниальных опухолей она составляла до 20 %, что связано, чаще всего, с высокой злокачественностью процесса [14].

В литературе можно найти много работ, посвященных вопросам снижения послеоперационной летальности в периоде новорожденности, но большинство из них посвящено обсуждению правильности и своевременности диагностики и формулировке показаний к оперативному лечению [4, 6, 8, 9, 16, 22], методики хирургического лечения [1, 9, 10, 20], сроков выполнения операции [19, 24], методики послеоперационного ведения [17].

В последнее время растет число детей, нуждающихся в оперативном лечении некротического энтерокролита, так называемой болезни выживших недоношенных [21, 29]. Основной группой риска развития данного состояния является низкая масса тела при рождении (до 1000 г). Начиная с 2012 г., после перехода на новые критерии живорожденности[1], наряду с постепенным снижением смертности от респираторного дистресс-синдрома, параллельно растет число детей с некротическим энтероколитом [21, 34, 45]. При этом уровень смертности от этого заболевания составляет, по данным ряда авторов, от 50 до 100 % [2, 18, 32]. Такая высокая летальность обусловлена выраженностью и протяженностью патологического процесса, большим количеством послеоперационных осложнений [13, 16, 18].

Кроме того, описаны такие осложнения и причины гибели детей в послеоперационном периоде, как острая почечная недостаточность, факторами развития которой становятся дегидратация, асфиксия, сепсис и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [13, 19, 49].

Таким образом, анализ данных литературы по проблеме неонатальных потерь после операций, проведенных у новорожденных, показал, что основная тенденция на сегодняшний день — поиск современных методик и доступов оперативного лечения, усовершенствование методов диагностики, при этом другие прогностические маркеры (анамнестические, клинические, инструментальные) изучены недостаточно.

Цель исследования — определение факторов риска смерти детей в периоде новорожденности, после оперативных вмешательств, проведенных в раннем неонатальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей, проходивших лечение в Перинатальном центре Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (родовспомогательное учреждение третьего уровня) за период 2013–2020 гг. В группу «погибшие» были включены 77 новорожденных, прооперированных в раннем неонатальном периоде (первые 168 ч внеутробной жизни) и погибших

[1] Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи».

в первые 28 дней жизни. В группу «выжившие» вошло 287 детей, прооперированных в перинатальном периоде и переживших 28 дней.

Исследуемые группы были сопоставимы по структуре показаний к оперативному лечению, которые были условно разделены на 3 группы (табл. 1):

1. Врожденные пороки развития (ВПР).
2. Нарушения течения периода новорожденности (гемодинамически значимая персистенция фетальных коммуникаций, пневмоторакс, необходимость хирургического лечения некротического энтероколита) [27].
3. Врожденные и приобретенные нарушения обмена веществ.

Основным показанием к оперативному лечению в обеих группах были ВПР (табл. 2). В основной группе процент ВПР, выявленных пренатально, был статистически значимо ниже, чем в контрольной, что стало одним из факторов риска гибели детей в первый месяц жизни, несмотря на проведенное хирургическое вмешательство. Это можно связать с переводом новорожденных детей в профильный стационар, необходимостью выработки тактики лечения и т. д.

Среди ВПР желудочно-кишечного тракта в основной группе была диагностирована атрезия двенадцатиперстной кишки, в контрольной группе — атрезия пищевода, двенадцатиперстной кишки, толстой и тонкой кишки, ануса. Пороки сердечно-сосудистой системы были представлены врожденными пороками сердца, коарктацией аорты, аневризмой вены Галена в обеих исследуемых группах. В группу «новообразования» были объ-

Таблица 1 / Table 1

Структура показаний к хирургическому вмешательству в исследуемых группах
The structure of indications for surgical intervention in the study groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Врожденные пороки развития / Congenital malformations	61 (79,2 %)	238 (82,9 %)	χ^2 = 0,67, p = 0,416
из них диагностированы пренатально / of which were diagnosed prenatally	40 (65,6 %)	215 (90,3 %)	χ^2 = 24,75, p = 0,000
Состояния, возникшие в период новорожденности / Conditions arising in the neonatal period	13 (17,1 %)	48 (16,7 %)	χ^2 = 0,05, p = 0,823
Нарушения обмена веществ / Metabolic disorders	3 (3,7 %)	1 (0,4 %)	χ^2 = 1,67, p = 0,190

Таблица 2 / Table 2

Удельный вес врожденных пороков развития различных органов и систем, диагностированных у детей исследуемых групп
The share of congenital malformations of various organs and systems diagnosed in children of the studied groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Пороки развития сердечно-сосудистой системы / Congenital malformations cardio-vascular system	36 (59,0 %)	40 (16,8 %)	χ^2 = 46,22, p = 0,000
Пороки развития центральной нервной системы / Congenital malformations central nervous system	–	57 (24,0 %)	–
Пороки развития желудочно-кишечного тракта / Congenital malformations nastrointestinal tract	1 (1,6 %)	51 (21,4 %)	χ^2 = 22,24, p = 0,000
Диафрагмальная грыжа / Diaphragmatic hernia	2 (3,3 %)	25 (10,5 %)	χ^2 = 3,03, p = 0,08
Новообразования / Neoplasms	1 (1,64 %)	22 (9,2 %)	χ^2 = 5,22, p = 0,022
Множественные пороки развития / Multiple malformations	20 (32,8 %)	6 (2,5 %)	χ^2 = 56,53, p = 0,000
Количество операций (max–min) / Number of operations (max–min)	2,065 ± 1,681 (1–11)	1,692 ± 1,144 (1–7)	p = 0,024

единены патологические образования различных локализаций (брюшной полости, грудной полости, малого таза, полости черепа, наружной локализации, в том числе тератомы). В основной группе было проведено оперативное лечение гемангиомы, в контрольной — крестцово-копчиковых тератом, образований яичника, бедренной, теменной области, области лица, брюшной полости и полости черепа, забрюшинного пространства. Оперативных вмешательств по поводу ВПР центральной нервной системы в основной группе не было. В контрольной группе были отмечены: гидроцефалия, рахишизис (миелоцеле, менингомиелоцеле, менингомиелорадикулоцеле), краниошизис (затылочное менингоцеле, энцефалоцеле, энцефаломенингоцеле, краниовертебральное менингоцеле), синдром Арнольда – Киари, субэпендимальная киста желудочка мозга. Количество операций за первые 7 сут жизни было статистически значимо выше в основной группе.

Таким образом, в основной группе статистически значимо чаще были диагностированы множественные ВПР и ВПР сердечно-сосудистой системы, тогда как все остальные группы ВПР были чаще диагностированы в контрольной группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Соотношение пола детей в основной и контрольной группах мальчики/девочки составило соответственно 57/43 % и 60/40 % (различия статистически незначимы, $p = 0{,}604$).

Статистически значимых различий в возрасте и социальном статусе матерей в основной и контрольной группах не было, то есть они были сопоставимыми по данным показателям (табл. 3).

Распределение матерей по групповой принадлежности крови I/II/III/IV статистически значимых различий не имела: в основной и контрольной группе соответственно 34,2/39,5/18,6/7,6 % и 37,5/34,4/25/3,1 %. Соотношение матерей с отрицательным резус-фактором также было в обеих группах практически равным 14 (18,2 %) и 54 (18,8 %) (статистически незначимо).

У матерей погибших новорожденных статистически значимо чаще (табл. 4) была отмечена хроническая никотиновая интоксикация, гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия, хронические сывороточные гепатиты В и С. Патология мочевыводящей системы в основной и контрольной группах была представлена ВПР (поликистоз почек, удвоение почки), мочекаменной болезнью, циститом и статистически значимо чаще выявлялась в группе погибших, при этом статистически значимых различий в частоте диагностики хронического пиелонефрита в исследуемых группах не отмечено. В обеих группах были выявлены следующие заболевания печени и желудочно-кишечного тракта: стеатоз печени, желчнокаменная болезнь, калькулезный холецистит, хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (статистически значимых различий не выявлено). Тромбоцитопения и тромбоцитопатия, патология зрения (миопия от легкой до высокой степени, ангиопатия сетчатки), варикозная болезнь, хронический тонзиллит, патология дыхательной системы (хронический фарингит и бронхит, бронхиальная астма, перенесенные травмы), анемия, ожирение первой и второй степени, травмы (перелом таза, копчика, длинных трубчатых костей, разрыв связок колена, закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного

Таблица 3 / Table 3

Социальный статус матерей новорожденных исследуемых групп
Social status of mothers of newborns of the studied groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased ($n = 77$)	Выжившие / Survived ($n = 287$)	Статистическая значимость / Statistical significance
Зарегистрированный брак / Registered marriage	62 (80,5 %)	247 (86,1 %)	$\chi^2 = 0{,}14$, $p = 0{,}86$
Официальное место работы / Official place of work	51 (66,2 %)	179 (62,4 %)	$\chi^2 = 0{,}54$, $p = 0{,}46$
Уровень образования / The level of education • начальное / initial • среднее / average • высшее / high	 6 (7,8 %) 31 (40,3 %) 40 (51,9 %)	 8 (2,8 %) 183 (63,8 %) 96 (33,4 %)	$\chi^2 = 4{,}75$, $p = 0{,}09$
Учет по беременности / Pregnancy record	76 (98,7 %)	283 (98,6 %)	$\chi^2 = 0{,}07$, $p = 0{,}92$
Возраст матери, лет (max–min) / Mother's age, years (max–min)	30,76 ± 5,866 (17–41)	29,85 ± 5,769 (16–53)	$p = 0{,}255$

Таблица 4 / Table 4

Соматическая заболеваемость матерей новорожденных исследуемых групп
Somatic morbidity of mothers of newborns of the studied groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Хроническая никотиновая интоксикация / Chronic nicotine intoxication	9 (11,7 %)	7 (2,4 %)	χ^2 = 6,25, p = 0,016
Гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия / Essential hypertension and arterial hypertension	13 (16,9 %)	19 (6,6 %)	χ^2 = 4,52, p = 0,033
Хронические сывороточные гепатиты B и C / Chronic serum hepatitis B and C	7 (9,1 %)	7 (0,7 %)	χ^2 = 7,04, p = 0,010
Хронический пиелонефрит / Chronic pyelonephritis	10 (13,0 %)	21 (6,5 %)	χ^2 = 1,56, p = 0,211
Патология мочевыводящей системы / Pathology of the urinary system	14 (18,2 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 5,85, p = 0,016
Патология желудочно-кишечного тракта и печени / Pathology of the gastrointestinal tract and liver	18 (23,4 %)	42 (13,0 %)	χ^2 = 2,83, p = 0,092
Хронический тонзиллит / Chronic tonsillitis	5 (6,5 %)	16 (5,6 %)	χ^2 = 0,05, p = 0,816
Патология дыхательной системы / Pathology of the respiratory system	3 (3,9 %)	7 (2,4 %)	χ^2 = 0,11, p = 0,745
Перенесенные травмы / Injuries	5 (6,5 %)	4 (1,4 %)	χ^2 = 2,91, p = 0,088
Варикозная болезнь / Varicose disease	5 (6,5 %)	33 (11,5 %)	χ^2 = 1,08, p = 0,284
Патология зрения / Vision pathology	14 (18,2 %)	33 (11,5 %)	χ^2 = 1,48, p = 0,223
Анемия / Anemia	1 (1,3 %)	2 (0,70 %)	χ^2 = 0,25, p = 0,621
Ожирение / Obesity			χ^2 = 0,92, p = 0,646
• первой степени/ first degree	4 (5,2 %)	7 (2,4 %)	
• второй степени/ second degree	3 (3,9 %)	7 (2,4 %)	
Патология щитовидной железы / Pathology of the thyroid gland	16 (20,8 %)	21 (7,7 %)	χ^2 = 7,59, p = 0,007
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	–	1 (0,4 %)	–
Гиперкоагуляция, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия / Hypercoagulation, APS, hereditary thrombophilia	3 (3,9 %)	7 (2,4 %)	χ^2 = 0,11, p = 0,745
Тромбоцитопения, тромбоцитопатия / Thrombocytopenia, thrombocytopenia	3 (3,9 %)	7 (2,4 %)	χ^2 = 0,75, p = 0,387
Заболевания кожи / Skin diseases	3 (3,9 %)	4 (1,4 %)	χ^2 = 0,52, p = 0,482

мозга), заболевания кожи (витилиго, псориаз, атипический дерматит, нейродермит), гиперкоагуляция, наследственная тромбофилия, антифосфолипидный синдром и сахарный диабет в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой (статистически значимых различий не выявлено).

Таким образом, у матерей погибших новорожденных были статистически значимо чаще выявлены: хроническая никотиновая интоксикация, патология мочевыделительной системы и щитовидной железы, а также хронические сывороточные гепатиты B и C.

Миома матки, бесплодие (первичное и вторичное), врожденные пороки развития полового аппарата, эндометриоз, опухоли яичника, хроническое воспаление органов малого таза (сальпингоофорит, эндометрит), хроническая урогенитальная инфекция (уреаплазмоз, хламидиоз), нарушения менструального цикла, оперативное лечение гинекологических заболеваний были диагностированы в исследуемых группах с одинаковой частотой. Эктопия шейки матки, хроническое воспаление органов нижнего этажа полового тракта (вагинит, бактериальный вагиноз) статистически значимо

Таблица 5 / Table 5

Гинекологическая заболеваемость матерей новорожденных исследуемых групп
Gynecological morbidity of mothers of newborns of the studied groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Миома матки / Uterine fibroids	3 (3,9 %)	7 (2,4 %)	χ^2 = 0,09, p = 0,771
Бесплодие первичное / Primary infertility	3 (3,9 %)	21 (7,7 %)	χ^2 = 1,72, p = 0,199
Бесплодие вторичное / Secondary infertility	4 (5,2 %)	13 (4,5 %)	χ^2 = 0,01, p = 0,973
Врожденные пороки развития полового аппарата / Congenital malformations of the genitals	1 (1,3 %)	–	–
Нарушения менструального цикла / Menstrual irregularities	3 (3,9 %)	–	–
Эндометриоз / Endometriosis	1 (1,3 %)	–	–
Опухоли яичника / Ovaran tumors	1 (1,3 %)	–	–
Хронический воспалительный процесс органов малого таза / Chronic inflammatory of the pelvic organs	5 (6,5 %)	4 (1,4 %)	χ^2 = 2,81, p = 0,094
Хроническое воспаление органов нижнего этажа полового тракта / Chronic inflammation of the organs of the lower floor of the genital tract	8 (10,4 %)	4 (1,4 %)	χ^2 = 8,22, p = 0,005
Эктопия шейки матки / Ectopia of the cervix	8 (10,4 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 10,48, p = 0,001
Уреаплазмоз / Ureaplasmosis	5 (6,5 %)	–	–
Хламидиоз / Chlamydial infection	3 (3,9 %)	–	–
Операции в анамнезе / Transferred operations	3 (3,9 %)	–	–

Таблица 6 / Table 6

Особенности акушерского анамнеза матерей новорожденных исследуемых групп
Features of the obstetric anamnesis of mothers of newborns of the studied groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Беременность по счету / Pregnancy by account (max–min)	2,747 ± 2,075 (1–11)	2,389 ± 1,56 (1–9)	p = 0,109
Роды по счету / Childbirth by account (max–min)	1,845 ± 1,023 (1–6)	1,789 ± 0,946 (1–5)	p = 0,662
Выкидыши, замершие беременности / Miscarriagess	7 (9,1 %)	30 (10,5 %)	χ^2 = 9,67, p = 0,085
Выкидыши, замершие беременности (количество) / Miscarriages (number)	0,239 ± 0,917	0,122 ± 0,388	p = 0,101
Аборт в анамнезе у первородящей / A history of abortion in a nulliparous	3 (3,9 %)	12 (4,2 %)	χ^2 = 0,00, p = 0,978
Два и более абортов у повторнородящей / Two or more abortions in a multiparous	14 (18,2 %)	18 (6,3 %)	χ^2 = 8,37, p = 0,004
Плацентарная недостаточность / Placental insufficiency	2 (2,6 %)	–	–
Эктопическая беременность / Ectopic pregnancy	1 (1,3 %)	8 (2,5 %)	χ^2 = 0,34, p = 0,558
Кесарево сечение / Caesarean section	6 (7,8 %)	5 (1,7 %)	χ^2 = 5,62, p = 0,017
Преждевременные роды / Preterm birth	2 (2,6 %)	9 (3,1 %)	χ^2 = 0,03, p = 0,860
Перинатальные потери / Perinatal losses	1 (1,3 %)	–	–

чаще была отмечена у матерей погибших новорожденных (табл. 5).

Порядковый номер беременности и родов, перенесенные в анамнезе выкидыши, замершие и эктопические беременности, аборты у первородящей женщины, преждевременные роды и перинатальные потери в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой. Два и более абортов у повторнородящих, плацентарная недостаточность в анамнезе при предыдущей беременности, предшествующее родоразрешение путем кесарева сечения статистически значимо чаще были отмечены у матерей погибших новорожденных (табл. 6).

Наступление беременности в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий: экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, инфекционные поражения полового тракта, вызванные *Trichomonas vaginalis* и *Chlamydia trachomatis*, микоплазменная и уреаплазменная инфекции, наличие условно-патогенной микрофлоры в цервикальном канале, гестационный сахарный диабет, умеренная и тяжелая преэклампсия, холестатический гепатоз, тромбоцитопения, истмико-цервикальная недостаточность, в том числе ее коррекция с установкой акушерского разгружающего пессария, предлежание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в исследуемых группах встречалось с одинаковой частотой. Угрожающее прерывание беременности (и однократное, и двукратное, и многократное), перенесенные во время беременности острые респираторные вирусные инфекции, обострения хронических инфекционных заболеваний, воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта, ранний токсикоз, носительство *Cytomegalovirus* и *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов, бессимптомная бактериурия, анемия беременных статистически значимо чаще была отмечена у матерей погибших новорожденных (табл. 7).

Были проанализированы данные ультразвукового исследования в течение беременности. Диагностированные патологические состояния и особенности строения плаценты представлены в табл. 8.

Увеличение толщины воротникового пространства, единственная артерия пуповины и диагностированный пренатально отек плода статистически значимых различий в частоте не имели. В группе погибших новорожденных статистически значимо чаще были диагностированы следующие патологические состояния плацентарного комплекса: хроническая плацентарная недостаточность, недостаточность кровообращения (IA и Б, II, III стадии), гипотрофия плода, маловодие и многоводие.

При анализе особенностей родоразрешения (табл. 9) было отмечено, что длительность первого, второго и третьего периодов родов, частота амниотомии и перинеотомии статистически значимых различий в группах не имели. В группе погибших новорожденных родоразрешение статистически значимо чаще проводилось через естественные родовые пути. Оперативное влагалищное родоразрешение в исследуемых группах не применялось.

При изучении особенностей излития околоплодных вод были отмечены следующие закономерности: длительность безводного промежутка и роды с целым плодным пузырем не имели статистически значимых различий, в группе выживших новорожденных статистически значимо чаще встречалась нормальная окраска околоплодных вод, тогда как мекониальная окраска околоплодных вод и наличие в них крови статистически значимо чаще были отмечены в основной группе. При этом диагноз внутриутробной гипоксии плода в родах был установлен в исследуемых группах с примерно равной частотой (статистически значимые различия не выявлены). В группе погибших новорожденных статистически значимо чаще роды проходили в тазовом предлежании.

Статистически значимых различий в сроке беременности, массе и росте новорожденных, в том числе массе и росте доношенных новорожденных, не выявлено. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте была статистически значимо ниже у погибших новорожденных (табл. 10).

При анализе гистологического строения последа отмечено, что восходящее инфицирование третьей стадии и хламидийный хориодецидуит статистически значимо чаще были отмечены у погибших новорожденных. Тогда как гематогенное инфицирование (микоплазменное, герпетическое, РНК-вирусное) и плацентарная недостаточность, как хроническая, так и острая, статистически значимых различий в группах не имели (табл. 11).

Таким образом, неблагоприятные прогностические факторы риска гибели новорожденного после операции, проведенной в раннем неонатальном периоде, следующие:

- наличие у ребенка множественных врожденных пороков развития и врожденные пороки сердца;
- отсутствие пренатальной диагностики порока развития;
- хроническая никотиновая интоксикация, гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия, хронические сывороточные гепатиты В и С, патология мочевыделительной системы и щитовидной железы, эктопия шейки матки, хроническое воспаление органов нижнего этажа полового тракта (вагинит, бактериальный вагиноз), два и более абортов у повторнородящих, плацентарная недостаточность в анамнезе при предыдущей беременности, предшествующее родоразрешение путем кесарева сечения в анамнезе у матери;
- угрожающее прерывание беременности (и однократное, и двукратное, и многократное), перенесенные во время беременности острые респираторные вирусные инфекции, обострения хронических инфекционных заболеваний, воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта, ранний токсикоз, носительство *Cytomegalovirus* и *Herpes simplex* 1-го и 2-го типов, бессимптомная бактериурия, анемия при настоящей беременности;

Таблица 7 / Table 7

Особенности течения беременности в исследуемых группах
Features of the course of pregnancy in the study groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий / Pregnancy as a result of ART			
• экстракорпоральное оплодотворение / IVF	10 (13,0 %)	38 (13,2 %)	χ^2 = 0,01, p = 0,914
• интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида / ICSI	–	4 (1,4 %)	–
Ранний токсикоз / Early toxicosis	4 (5,2 %)	–	–
Воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта / Inflammatory diseases of the lower genital tract	16 (20,8 %)	5 (1,8 %)	χ^2 = 18,51, p = 0,000
Трихомониаз / Trichomoniasis	1 (1,3 %)	–	–
Chlamydia trachomatis	1 (1,3 %)	–	–
Cytomegalovirus	7 (9,1 %)	–	–
Herpes simplex 1, 2	3 (3,9 %)	–	–
Mycoplasma / Ureaplasma	3 (3,9 %)	–	–
Условно-патогенная микрофлора / Genital opportunistic microflora	3 (3,9 %)	–	–
Угроза прерывания беременности / Threat of abortion			
• однократная / single	12 (15,6 %)	4 (1,4 %)	χ^2 = 45,87, p = 0,000
• двукратная / double	6 (7,8 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 20,50, p = 0,000
• многократная / multiple	8 (10,4 %)	–	–
Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus	10 (13,0 %)	15 (5,2 %)	χ^2 = 3,46, p = 0,068
Истмико-цервикальная недостаточность / Isthmic-cervical insufficiency	2 (2,6 %)	12 (4,2 %)	χ^2 = 0,26, p = 0,611
Акушерский разгружающий пессарий / Obstetric unloading pessary	1 (1,3 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 0,13, p = 0,72
Умеренная преэклампсия / Moderate preeclampsia	3 (3,9 %)	28 (9,8 %)	χ^2 = 2,71, p = 0,174
Тяжелая преэклампсия / Severe preeclampsia	7 (9,1 %)	10 (3,5 %)	χ^2 = 2,23, p = 0,142
Холестатический гепатоз / Cholestatic hepatosis	4 (5,2 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 3,95, p = 0,05
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	1 (1,3 %)	–	–
Острая респираторная вирусная инфекция во время беременности / SARS during pregnancy	16 (20,8 %)	3 (1,1 %)	χ^2 = 25,39, p = 0,000
Обострения хронических инфекций / Exacerbations of chronic infections	7 (9,1 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 7,19, p = 0,007
Бессимптомная бактериурия/ Asymptomatic bacteriuria	4 (5,2 %)	–	–
Предлежание плаценты/ Placenta previa	7 (9,1 %)	15 (5,2 %)	χ^2 = 0,83, p = 0,370
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты / Premature detachment of a normally located placenta	9 (11,7 %)	24 (8,4 %)	χ^2 = 0,42, p = 0,522
Анемия беременных / Anemia in pregnancy			
• легкой степени / mild degree	17 (22,1 %)	11 (3,8 %)	χ^2 = 28,42, p = 0,000
• средней степени / medium degree	1 (1,3 %)	–	–

Таблица 8 / Table 8

Данные ультразвукового исследования в группах
Ultrasound data in the study groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Увеличение толщины воротникового пространства / Increased NT	1 (1,3 %)	–	–
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency	11 (14,3 %)	–	–
Недостаточность кровообращения / Circulatory failure	7 (9,1 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 18,06, p = 0,002
Гипотрофия плода / Fetal hypotrophy	9 (11,7 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 20,86, p = 0,000
Многоводие / Polyhydramnios	11 (14,3 %)	17 (5,9 %)	χ^2 = 4,55, p = 0,033
Маловодие / Oligohydramnios	5 (6,5 %)	4 (1,4 %)	χ^2 = 4,29, p = 0,038
Единственная артерия пуповины / The only artery of the umbilical cord	1 (1,3 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 0,25, p = 0,628
Иммунный и неиммунный отек плода / Immune and non-immune fetal edema	–	2 (0,7 %)	–

Таблица 9 / Table 9

Особенности родоразрешения в исследуемых группах
Features of delivery in the studied groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Длительность первого периода родов, мин / Duration of the first stage of labor, minutes	295,250 ± 178,103	333,000 ± 137,264	p = 0,308
Длительность второго периода родов, мин / Duration of the second stage of labor, minutes	14,611 ± 13,342	12,986 ± 8,227	p = 0,514
Длительность третьего периода родов, мин / Duration of the third stage of labor, minutes	9,375 ± 3,096	10,274 ± 3,216	p = 0,311
Кесарево сечение, в том числе / Caesarean section, including	39 (50,7 %)	211 (73,5 %)	χ^2 = 14,76, p = 0,000
• экстренное / emergency	29 (74,4 %)	140 (66,4 %)	χ^2 = 2,03, p = 0,152
• плановое / planned	10 (25,6 %)	71 (33,6 %)	χ^2 = 4,26, p = 0,119
Перинеотомия / Perineotomy	4 (5,2 %)	14 (4,9 %)	χ^2 = 0,01, p = 0,909
Амниотомия / Amniotomy	2 (2,6 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 1,64, p = 0,200
Ручное обследование полости матки / Manual examination of the uterine cavity	–	9 (3,1 %)	–
Длительность безводного промежутка / The duration of the waterless period	292,650 ± 277,343	1409,638 ± 5616950	p = 0,377
Родоразрешение с целым плодным пузырем / Delivery with whole amniotic sac	30 (39,0 %)	127 (44,3 %)	χ^2 = 0,84, p = 0,658
Околоплодные воды светлые / Amniotic fluid is light	56 (72,7 %)	272 (94,8 %)	χ^2 = 23,57, p = 0,000
Мекониальная окраска околоплодных вод / Meconium staining of amniotic fluid	6 (7,8 %)	11 (3,8 %)	χ^2 = 6,19, p = 0,013
Внутриутробная гипоксия плода / Intrauterine fetal hypoxia	6 (7,8 %)	30 (10,5 %)	χ^2 = 0,49, p = 0,487
Тазовое предлежание / Breech presentation	5 (6,5 %)	3 (1,1 %)	χ^2 = 6,56, p = 0,010
Поперечное положение плода / Transverse position of the fetus	1 (1,3 %)	–	χ^2 = 3,12, p = 0,078

Таблица 10 / Table 10

Массометрические показатели и оценка по шкале Апгар у детей исследуемых групп при рождении
Massometric indicators and Apgar score in children of the studied groups at birth

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Срок беременности, недель (max–min) / Pregnancy duration, weeks (max–min)	35,442 ± 5,310 (23–40)	36,582 ± 5,194 (22–40)	p = 0,436
Масса новорожденных, г (max–min) / Weight of newborns, g (max–min)	2516,04 ± 1019,99 (400–4460)	2684,82 ± 1015,99 (400–5740)	p = 0,200
Масса доношенных новорожденных, г (max–min)/ Weight of full-term newborns, g (max–min)	3085,57 ± 599,20 (1870–4460)	3221,36 ± 548,62 (1880–5740)	p = 0,147
Рост новорожденных, см (max–min) / Height of newborns, cm (max–min)	45,686 ± 7,482 (23–56)	46,739 ± 7,267 (24–57)	p = 0,200
Рост доношенных новорожденных, см (max–min) / Growth of full-term newborns, cm (max–min)	49,897 ± 3,235 (43–56)	50,616 ± 2,575 (42–57)	p = 0,132
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (max–min) / Apgar score at 1st minute (max–min)	5,471 ± 2,452 (1–8)	6,515 ± 2,092 (2–9)	p = 0,000
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (max–min) / Apgar score at 5th minutes (max–min)	6,618 ± 2,130 (1–8)	7,695 ± 1,848 (2–9)	p = 0,000

Таблица 11 / Table 11

Особенности строения последа новорожденных исследуемых групп
Features of the structure of the placenta of newborns of the studied groups

Показатель / Indicator	Погибшие / Deceased (n = 77)	Выжившие / Survived (n = 287)	Статистическая значимость / Statistical significance
Восходящее инфицирование / Ascending infection			
• первой стадии / the first stage	11 (14,3 %)	82 (28,6 %)	χ^2 = 5,51, p = 0,018
• второй стадии / the second stage	11 (14,3 %)	21 (7,3 %)	χ^2 = 2,85, p = 0,267
• третьей стадии / the third stage	12 (15,6 %)	16 (5,7 %)	χ^2 = 6,71, p = 0,010
Хламидийный хориодецидуит/ Chlamydial choriodeciduitis	12 (15,6 %)	11 (3,8 %)	χ^2 = 11,47, p=0,001
Микоплазменный хориодецидуит / Mycoplasma choriodeciduitis	21 (27,3 %)	108 (37,6 %)	χ^2 = 2,01, p = 0,156
РНК-вирусный хориодецидуит / RNA viral choriodeciditis	17 (22,1 %)	90 (31,4 %)	χ^2 = 2,09, p = 0,149
Герпетический хориодецидуит / Herpetic choriodeciditis	42 (54,5 %)	165 (57,5 %)	χ^2 = 0,12, p = 0,723
Гематогенное инфицирование / Hematogenous infection, unspecified	1 (1,3 %)	5 (1,7 %)	χ^2 = 0,01, p = 0,914
TORCH-инфекция / TORCH infection	1 (1,3 %)	2 (0,7 %)	χ^2 = 0,62, p = 0,429
Всего гематогенное инфицирование / Total hematogenous infection	52 (67,5 %)	216 (75,3 %)	χ^2 = 1,91, p = 0,591
Хроническая плацентарная недостаточность / Chronic placental insufficiency			
• компенсированная / compensated	25 (32,5 %)	161 (56,1 %)	χ^2 = 4,15, p = 0,041
• субкомпенсированная/ subcompensated	32 (41,6 %)	75 (26,1 %)	χ^2 = 4,54, p = 0,033
• декомпенсированная/ decompensated	1 (1,3 %)	1 (0,4 %)	χ^2 = 1,35, p = 0,246
Острая плацентарная недостаточность / Acute placental insufficiency	2 (2,6 %)	12 (4,3 %)	χ^2 = 0,68, p = 0,410

- недостаточность кровообращения, гипотрофия плода, аномалии количества околоплодных вод, диагностированные при ультразвуковом исследовании в третьем триместре беременности;
- тазовое предлежание плода и мекониальная окраска околоплодных вод;
- восходящее инфицирование последа третьей стадии и хламидийный хориодецидуит.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современная хирургия раннего неонатального периода за последние годы претерпела значительные изменения. Благодаря развитию пренатальной диагностики в настоящее время большинство врожденных пороков может быть выявлено еще до рождения ребенка. Согласно Приложению № 1 Приказа МЗ РФ № 1130н[2]: «Если по заключению консилиума врачей возможна хирургическая коррекция ПРП в неонатальном периоде, направление беременных женщин для родоразрешения осуществляется в акушерские стационары, имеющие отделения (палаты) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и возможность оказания медицинской помощи по профилю „детская хирургия“». Подобный порядок оказания медицинской помощи при пренатальной диагностике врожденного порока развития дает возможность своевременного проведения оперативного лечения и, соответственно, снижения послеоперационных потерь.

Существует небольшое количество работ, посвященных факторам риска гибели новорожденных после операций, проведенных в первые дни после рождения. В литературе отмечено, что одной из основных причин гибели детей, после операций, перенесенных в раннем неонатальном периоде, являются врожденные пороки сердца [2, 3, 5, 39, 40], что соответствует данным, полученным в нашем исследовании. Основными направлениями поиска мер по снижению послеоперационной летальности, по данным литературы, можно считать: разработку методик оперативных вмешательств [2, 3, 35, 39, 42, 44], совершенствование анестезиологического пособия [12], уточнение показаний, противопоказаний и схем использования фармакологических препаратов [33, 43], отработку методик ухода за новорожденными [25, 26, 31, 37, 47], в том числе в послеоперационном периоде [17].

Не удалось найти работ, посвященных изучению микробной пораженности органов и систем новорожденного, состоянию последа и послеоперационных исходов, однако отмечена связь послеоперационных осложнений с уровнем маркеров системного воспалительного ответа (тромбоцитопения, С-реактивный белок, прокальцитонин) [23, 28, 30]. Можно отметить следующие факторы, повышающие риск послеоперационных осложнений в неонатальном периоде: гестационная анемия [26, 33] и артериальная гипертензия [46], наличие хронической плацентарной недостаточности и недостаточности кровообращения по данным допплерометрии [28], низкие баллы по шкале Апгар при рождении [25], что согласуется с полученными в исследовании данными.

Следует отметить, что многие авторы указывают на такой фактор повышения послеоперационной летальности, как малый гестационный возраст и малая масса тела при рождении [23, 30, 36, 41, 48], однако полученные в нашей работе данные согласуются с противоположным мнением — статистически значимых различий в гестационном возрасте и массе тела при рождении не отмечено [7].

Существуют данные о предпосылках к развитию осложненного течения неонатального периода, которые могут потребовать оперативных вмешательств (некротический язвенный колит, спонтанная перфорация кишечника) [11, 38, 41, 48]. При этом отмечено, что одним из факторов риска является хориоамнионит в родах [36]. Некоторые авторы указывают на наличие определенной патогенной микрофлоры у детей, перенесших оперативные вмешательства в периоде новорожденности, без указания их роли в развитии осложнений или летального исхода [15].

ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные в исследовании данные о таких факторах риска послеоперационной летальности новорожденных, перенесших хирургическое лечение в первые 7 сут внеутробной жизни, как хроническое воспаление органов нижнего этажа полового тракта (вагинит, бактериальный вагиноз), обострения хронических инфекционных заболеваний, бессимптомная бактериурия, восходящее инфицирование последа третьей стадии, определенно свидетельствуют о значительной роли бактериальной инфекции.

У беременных с пренатально диагностированными врожденными пороками развития плода необходимо проводить бактериологические исследования, экстренное гистологическое исследование последа для выявления возможного микробного поражения, а также своевременного обследования и лечение новорожденных с предстоящим/перенесенным хирургическим вмешательством.

[2] Приказ Минздрава России 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин В.И., Коростелев О.Ю., Дардынский А.В., Заполянский А.В. Радикальная одномоментная коррекция сохранившейся клоаки // Хирургия. Восточная Европа. 2012. № 1. С. 83–87.
2. Аверин В.И., Подгайский В.Н., Нестерук Л.Н., и др. Первый опыт реваскуляризации трансплантата при пластике пищевода у детей в нестандартных ситуациях // Новости хирургии. 2012. Т. 20, № 1. С. 80–84.
3. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Пурсанов М.Г., и др. Гибридные операции при синдроме гипоплазии левого сердца и критических обструктивных поражениях восходящей аорты // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2010. Т. 11, № S3. С. 4.
4. Говорухина О.А., Прокопеня Н.С., Харитончик В.А., Хомич В.М. Диагностика и хирургическое лечение болезни Гиршпрунга у новорожденных и пациентов первых месяцев жизни // Медицинский журнал. 2022. № 2. С. 4–11.
5. Горбатиков К.В, Тотолин И.С., Карпов Е.А., и др. Лечение врожденных пороков сердца с сочетанием перерыва дуги аорты, оперативная техника // Медицинская наука и образование Урала. 2018. Т. 19, № 2. С. 6–9.
6. Дегтярев Ю.Г. Врожденные аноректальные аномалии: диагностика, лечение // Медицинский журнал. 2014. № 2. С. 53–59.
7. Ефимочкин Г.А., Барбухатти К.О., Карахалис Н.Б., и др. Результаты одномоментной коррекции транспозиции магистральных сосудов и обструкции дуги аорты в периоде новорожденности // Инновационная медицина Кубани. 2017. № 3. С. 6–13.
8. Караваева С.А. Хирургическое лечение некротического энтероколита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2002.
9. Козлов Ю.А., Брегель Л.В., Распутин А.А., и др. Лапароскопический межкишечный анастомоз Santulli у младенца с муковисцидозом // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100, № 6. С. 187–191. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-187-191
10. Козлов Ю.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М., и др. Стриктуры кишечника у новорожденных после некротизирующего энтероколита (пост-НЭК стриктуры кишечника) // Детская хирургия. 2016. Т. 20, № 5. С. 228–234.
11. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Ковальков К.А., и др. Результаты лечения спонтанной перфорации кишечника у недоношенных детей // Детская хирургия. 2017. Т. 21, № 6. С. 284–290.
12. Кучерова И.Ю., Крючко Д.С., Мовсесян Р.Р. Опыт анестезиологического пособия у недоношенных детей во время операции клипирования открытого артериального протока // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2008. Т. 9, № S6. С. 225.
13. Максименко А.В., Шипов Д.О., Мотречко А.А., и др. Опыт баллонной вальвулопластики у пациентов с атрезией легочной артерии и интактной межжелудочковой перегородкой // Педиатрия и детская хирургия. 2018. № 2. С. 30–35.
14. Орлов Ю.А., Шаверский А.В., Марущенко Л.Л., Зябченко В.И. Интракраниальные опухоли у новорожденных // Украинский неврологический журнал. 2014. № 2. С. 63–68.
15. Острейков И.Ф., Мельникова Н.И., Бабаев Б.Д., Штатнов М.К. Грибковая инфекция у детей с хирургическими заболеваниями в ОИТ // Анестезиология и реаниматология. 2017. Т. 62, № 4. С. 310–315.
16. Прокопеня Н.С., Говорухина О.А., Аверин В.И. Лечение крестцово-копчиковых тератом у детей // Хирургия. Восточная Европа. 2012. № 3. С. 232–233.
17. Протасевич Т.С., Бонцевич Н.С., Свиркова А.А. Анализ случаев врожденного пилоростеноза у детей // Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием: «Актуальные вопросы педиатрии»; Апрель 8, 2017; Пермь. Пермь: Книжный формат, 2017. С. 191–194.
18. Разумовский А.Ю., Мокрушина О.Г., Шумихин В.С., и др. Детские хирурги выбирают эндохирургию // Анналы хирургии. 2016. Т. 21, № 1–2. С. 52–59.
19. Садыкова А.Ж., Боранбаева Р.З., Кусаинов А.З., и др. Анализ частоты и причин острого повреждения почек у новорожденных с врожденными порока-

ми развития // Фармация Казахстана. 2022. № 3. С. 89–96. DOI: 10.53511/pharmkaz.2022.74.15.015
20. Садыкова А.Ж., Боранбаева Р.З., Сарсенбаева Г.И., и др. Частота и факторы риска острого повреждения почек в неонатальной кардиохирургии // Фармация Казахстана. 2022. № 1. С. 28–36. DOI: 10.53511/pharmkaz.2022.64.56.006
21. Свирский А.А., Севковский И.А., Аверин В.И., и др. Некротизирующий энтероколит у новорожденных // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 6, № 3. С. 19–26.
22. Труба Я.П., Лазоришинец В.В., Секелык Р.И., и др. Гипоплазия дуги аорты в сочетании с другими врожденными пороками сердца у младенцев: результаты одноэтапного лечения // Кардиология в Беларуси. 2021. Т. 13, № 6. С. 885–894. DOI: 10.34883/PI.2021.13.6.003
23. Трунина И.И. Гипотрофия, внутриутробные инфекции и синдромальная патология как факторы риска неонатальной кардиохирургии // Детские болезни сердца и сосудов. 2012. № 3. С. 23–30.
24. Холостова В.В., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н., и др. Хирургическое лечение тотальной формы болезни Гиршпрунга у детей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. № 7. С. 44–54.
25. Aggarwal A., Kumar P., Chowdhary G., et al. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns // J Trop Pediatr. 2005. Vol. 51, No. 5. P. 295–299. DOI: 10.1093/tropej/fmi017
26. Alten J.A., Cooper D.S., Blinder J.J., et al. Neonatal and Pediatric Heart and Renal Outcomes Network (NEPHRON) Investigators. Epidemiology of acute kidney injury after neonatal cardiac surgery: a report from the multicenter neonatal and pediatric heart and renal outcomes network // Crit Care Med. 2021. Vol. 49, No. 10. P. 941–951. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005165
27. Bell E.F. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? // Pediatrics. 2005. Vol. 115, No. 1. P. 173–175. DOI: 10.1542/peds.2004-2360
28. Mol B.W.J., Roberts C.T., Thangaratinam S., et al. Pre-eclampsia // Lancet. 2016. Vol. 387, No. 10022. P. 999–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7
29. Bhatia J. Strategies to prevent necrotising enterocolitis // Chin Med J. 2010. Vol. 123, No. 20. P. 2759–2765.
30. Brennan K.G., Parravicini E., Lorenz J.M., Bateman D.A. Patterns of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury in neonates receiving cardiopulmonary bypass // Children (Basel). 2020. Vol. 7, No. 9. ID132. DOI: 10.3390/children7090132
31. Clyman R., Wickremasinghe A., Jhaveri N., et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus // J Pediatr. 2013. Vol. 163, No. 2. P. 406–411. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.057
32. Gaudin A., Farnoux C., Bonnard A., et al. Necrotizing Enterocolitis (NEC) and the tisk of intestinal stricture: The value of C-reactive protein // PLoS One. 2013. Vol. 8. ID e76858. DOI: 10.1371/journal.pone.0076858
33. Gist K.M., Blinder J.J., Bailly D., et al. Neonatal and Paediatric Heart and Renal Outcomes Network: design of a multi-centre retrospective cohort study // Cardiol Young. 2019. Vol. 29, No. 4. P. 511–518. DOI: 10.1017/S1047951119000210
34. Gordon P.V. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant // Pediatr Res. 2009. Vol. 65. P. 138–144. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31818c7920
35. Greenberg J.H., Zappitelli M., Jia Y., et al. Biomarkers of AKI progression after pediatric cardiac surgery // J Am Soc Nephrol. 2018. Vol. 29, No. 5. P. 1549–1556. DOI: 10.1681/ASN.2017090989
36. Kai K., Sameshima H., Ikeda T., Ikenoue T. Severe variable deceleration is associated with intestinal perforation in infants born at 22–27 weeks' gestation // J Matern Fetal Neonatal Med. 2009. Vol. 22, No. 3. P. 259–264. DOI: 10.1080/14767050802379049
37. Karagianni P., Briana D.D., Mitsiakos G., et al. Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal Doppler results // Am J Perinatol. 2010. Vol. 27, No. 5. P. 367–373. DOI: 10.1055/s-0029-1243310
38. Kelleher J., Salas A.A., Bhat B., et al. Prophylactic indomethacin and intestinal perforation in extremely low birth weight infants // Pediatrics. 2014. Vol. 134, No. 5. P. 1369–1377. DOI: 10.1542/peds.2014-0183
39. Leaf A., Dorling J., Kempley S., et al Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial // Pediatrics. 2012. Vol. 129, No. 5. P. 1260–1268. DOI: 10.1542/peds.2011-2379
40. Marelli A.J., Mackie A.S., Ionescu-Ittu R., et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution // Circulation. 2007. Vol. 115, No. 2. P. 163–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224
41. Nakajima Y., Masaoka N., Yamamoto T. Obstetrical risk factors for focal intestinal perforation in very low birth weight infants // J Perinat Med. 2011. Vol. 39, No. 2. P. 179–184. DOI: 10.1515/jpm.2010.129
42. Phad N., Trivedi A., Todd D., Lakkundi A. Intestinal strictures postnecrotising enterocolitis: Clinical profile and risk factors // J Neonatal Surg. 2014. Vol. 3, No. 4. P. 44. DOI: 10.47338/jns.v3.134
43. Pumberger W., Mayr M., Kohlhauser C., Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis // J Am Coll Surg. 2002. Vol. 195, No. 6. P. 796–803. DOI: 10.1016/S1072-7515(02)01344-3

44. Rao S.C., Basani L., Simmer K., et al. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants // Cochrane Database Syst Rev. 2011. No. 6. ID CD006182. DOI: 10.1002/14651858.CD006182.pub2
45. Raval M.R., Hall N.J., Pierro A., Moss R.L. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis — A review of randomized controlled trials // Semin Pediatr Surg. 2013. Vol. 22, No. 2. P. 117–121. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.009
46. Selewski D.T., Jordan B.K., Askenazi D.J., et al. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia // J Pediatr. 2013. Vol. 162, No. 4. P. 725–729. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.002
47. Wadhawan R., Oh W., Vohr B.R., et al. Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indometacin therapy and effects on Jones and Fisher 6 neurodevelopmental outcomes at 18–22 months corrected age // Arch Dis Child. 2013. Vol. 98. P. 127–132. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300659
48. Guner Y.S., Chokshi N., Petrosyan M., et al. Necrotizing enterocolitis — bench to bedside: novel and emerging strategies // Semin Pediatr Surg. 2008. Vol. 17, No. 4. P. 255–265. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2008.07.004
49. Yoneyama F., Okamura T., Takigiku K., Yasukouchi S. Novel urinary biomarkers for acute kidney injury and prediction of clinical outcomes after pediatric cardiac surgery // Pediatr Cardiol. 2020. Vol. 41, No. 4. P. 695–702. DOI: 10.1007/s00246-019-02280-3

REFERENCES

1. Averin VI, Korostelev OYu, Dardynskiy AV, Zapolianski AV. One-stage radical correction of persistent cloaca. *Surgery Eastern Europe*. 2012;(1):83–87. (In Russ.)
2. Averin VI, Podgaysky VN, Nesteruk LN, et al. First experience of graft revascularization at esophagoplasty in children in non-standard cases. *Surgery news*. 2012;20(1):80–84. (In Russ.)
3. Bokeriya LA, Alekyan BG, Pursanov MG, et al. Gibridnye operatsii pri sindrome gipoplazii levogo serdtsa i kriticheskikh obstruktivnykh porazheniyakh voskhodyashchei aorty. *The bulletin of Bakoulev center. Cardiovascular diseases*. 2010;11(S3):4. (In Russ.)
4. Govorukhina OA, Prokopenya NS, Kharitonchik VA, Khomich VM. Diagnostics and surgical treatment of hirsprung disease in newborns and patients in the first months of life. *Meditsinskii zhurnal*. 2022;(2):4–11. (In Russ.)
5. Gorbatikov KV, Totolin IS, Karpov EA, et al. Treatment of congenital heart defects with a combination of interrupted aortic arch, operational technology. *Medical science and education of Ural*. 2018;19(2):6–9. (In Russ.)
6. Dzehtyarou YuG. Congenital anorectal anomalies: diagnosis, treatment. *Meditsinskii zhurnal*. 2014;(2): 53–59. (In Russ.)
7. Efimochkin GA, Barbukhatti KO, Karakhalis NB, et al. Transposition complex with aortic arch obstruction: outcomes after one-stage repair in newborn period. *Innovative Medicine of Kuban*. 2017;7(3):6–13. (In Russ.)
8. Karavaeva SA. Khirurgicheskoe lechenie nekroticheskogo ehnterokolita [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 2002. (In Russ.)
9. Kozlov YuA, Bregel LV, Rasputin AA, et al. Laparoscopic Santulli intestinal anastomosis in an infant with cystic fibrosis. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2021;100(60):187–191. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-6-187-191
10. Kozlov YuA, Koval'kov KA, Chubko DM, et al. Intestinal strictures in newborn babies after necrotizing enterocolitis (post-NEC intestinal strictures). *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2016;20(5):228–234. (In Russ.)
11. Kozlov YuA, Novozhilov VA, Koval'kov KA, et al. Results of the treatment of spontaneous intestinal perforation in preterm children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2017;21(6):284–290. (In Russ.)
12. Kucherova IYu, Kryuchko DS, Movsesyan RR. Opyt anesteziologicheskogo posobiya u nedonoshennykh detei vo vremya operatsii klipirovaniya otkrytogo arterial'nogo protoka. *The Peer-reviewed Scientific and Practical Journal. The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2008;9(S6):225. (In Russ.)
13. Maksimenko AV, Shipov DO, Motrechko AA, et al. Opyt ballonnoi val'vuloplastiki u patsientov s atreziei legochnoi arterii i intaktnoi mezhzheludochkovoi peregorodkoi. *Pediatriya i detskaya khirurgiya*. 2018;(2): 30–35. (In Russ.)
14. Orlov YuO, Shaversky AV, Marushchenko LL, Zyabchenko VI. Intracranial tumors in newborns. *Ukrainskii nevrologicheskii zhurnal*. 2014;(2):63–68. (In Russ.)
15. Ostreykov IF, Mel'nikova NI, Babaev BD, Shtatnov MK. Fungal infections in children with surgical disease in the ICU. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2017;62(4):310–315. (In Russ.)
16. Prokopenya NS, Govorukhina OA, Averin VI. Lechenie kresttsovo-kopchikovykh teratom u detei. *Surgery Eastern Europe*. 2012;(3):232–233. (In Russ.)
17. Protasevich TS, Bontsevich NS, Svirkova AA. Analiz sluchaev vrozhdennogo pilorostenoza u detei. Proceeding of the international science and practice conferences with international participation "Aktual'nye voprosy pediatrii"; 2017 Apr 8; Perm. Perm: Knizhnyi format, 2017. P. 191–194. (In Russ.)
18. Razumovsky AY, Mokrushina OG, Shumikhin VS, et al. Pediatric surgeons choose endosurgery. *Russian journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2016; 21(1–2):52–59. (In Russ.)

19. Sadykova AZh, Boranbaeva RZ, Kusainov AZ, et al. Analiz chastoty i prichin ostrogo povrezhdeniya pochek u novorozhdennykh s vrozhdennymi porokami razvitiya. *Farmatsiya Kazakhstana*. 2022;(3):89–96. (In Russ.) DOI: 10.53511/pharmkaz.2022.74.15.015
20. Sadykova AZh, Boranbaeva RZ, Sarsenbaeva GI, et al. Chastota i faktory riska ostrogo povrezhdeniya pochek v neonatal'noi kardiokhirurgii. *Farmatsiya Kazakhstana*. 2022;(1):28–36. (In Russ.) DOI: 10.53511/pharmkaz.2022.64.56.006
21. Svirsky AA, Sevkovsky IA, Averin VI, et al. Necrotizing enterocolitis of newborns — pressing issues and factors prognosticating treatment outcome. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2016;6(3):19–26. (In Russ.)
22. Truba IP, Lazoryshynets VV, Sekelyk RI, et al. Aortic arch hypoplasia in combination with other congenital heart defects in infants: results of a one-stage repair. *Cardiology in Belarus*. 2021;13(6):885–894. (In Russ.) DOI: 10.34883/PI.2021.13.6.003
23. Trunina II. Gipotrofiya, vnutriutrobnye infektsii i sindromal'naya patologiya kak faktory riska neonatal'noi kardiokhirurgii. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2012;(3):23–30. (In Russ.)
24. Kholostova VV, Dronov AF, Smirnov AN, et al. Surgical treatment of Hirschprung's disease total form in children. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(7): 44–54. (In Russ.)
25. Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, et al. Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr*. 2005;51(5):295–299. DOI: 10.1093/tropej/fmi017
26. Alten JA, Cooper DS, Blinder JJ, et al. Neonatal and Pediatric Heart and Renal Outcomes Network (NEPHRON) investigators. Epidemiology of acute kidney injury after neonatal cardiac surgery: a report from the multicenter neonatal and pediatric heart and renal outcomes network. *Crit Care Med*. 2021;49(10): 941–951. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005165
27. Bell EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? *Pediatrics*. 2005;115(1): 173–175. DOI: 10.1542/peds.2004-2360
28. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Preeclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7
29. Bhatia J. Strategies to prevent necrotising enterocolitis. *Chin Med J*. 2010;123(20):2759–2765.
30. Brennan KG, Parravicini E, Lorenz JM, Bateman DA. Patterns of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury in neonates receiving cardiopulmonary bypass. *Children (Basel)*. 2020;7(9):132. DOI: 10.3390/children7090132
31. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2013;163(2): 406–411. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.057
32. Gaudin A, Farnoux C, Bonnard A, et al. Necrotizing Enterocolitis (NEC) and the tisk of intestinal stricture: The value of C-reactive protein. *PLoS One*. 2013;8: e76858. DOI: 10.1371/journal.pone.0076858
33. Gist KM, Blinder JJ, Bailly D, et al. Neonatal and Paediatric Heart and Renal Outcomes Network: design of a multi-centre retrospective cohort study. *Cardiol Young*. 2019;29(4):511–518. DOI: 10.1017/S1047951119000210
34. Gordon PV. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatr Res*. 2009;65:138–144. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31818c7920
35. Greenberg JH, Zappitelli M, Jia Y, et al. Biomarkers of AKI progression after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(5):1549–1556. DOI: 10.1681/ASN.2017090989
36. Kai K, Sameshima H, Ikeda T, Ikenoue T. Severe variable deceleration is associated with intestinal perforation in infants born at 22–27 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(3):259–264. DOI: 10.1080/14767050802379049
37. Karagianni P, Briana DD, Mitsiakos G, et al. Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal Doppler results. *Am J Perinatol*. 2010;27(5):367–373. DOI: 10.1055/s-0029-1243310
38. Kelleher J, Salas AA, Bhat B, et al. Prophylactic indomethacin and intestinal perforation in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2014;134(5): 1369–1377. DOI: 10.1542/peds.2014-0183
39. Leaf A, Dorling J, Kempley S, et al Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics*. 2012;129(5):1260–1268. DOI: 10.1542/peds.2011-2379
40. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2): 163–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224
41. Nakajima Y, Masaoka N, Yamamoto T. Obstetrical risk factors for focal intestinal perforation in very low birth weight infants. *J Perinat Med*. 2011;39(2):179–184. DOI: 10.1515/jpm.2010.129
42. Phad N, Trivedi A, Todd D, Lakkundi A. Intestinal strictures postnecrotising enterocolitis: Clinical profile and risk factors. *J Neonatal Surg*. 2014;3(4):44. DOI: 10.47338/jns.v3.134
43. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg*. 2002;195(6): 796–803. DOI: 10.1016/S1072-7515(02)01344-3

44. Rao SC, Basani L, Simmer K, et al. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD006182. DOI: 10.1002/14651858.CD006182.pub2
45. Raval MR, Hall NJ, Pierro A, Moss RL. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis — A review of randomized controlled trials. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(2):117–121. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.009
46. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, et al. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2013;162(4):725–729. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.10.002
47. Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, et al. Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indometacin therapy and effects on Jones and Fisher 6 neurodevelopmental outcomes at 18–22 months corrected age. *Arch Dis Child*. 2013;98:127–132. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300659
48. Guner YS, Chokshi N, Petrosyan M, et al. Necrotizing enterocolitis — bench to bedside: novel and emerging strategies. *Semin Pediatr Surg*. 2008;17(4):255–265. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2008.07.004
49. Yoneyama F, Okamura T, Takigiku K, Yasukouchi S. Novel urinary biomarkers for acute kidney injury and prediction of clinical outcomes after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(4):695–702. DOI: 10.1007/s00246-019-02280-3

◆ Информация об авторах

Виталий Федорович Беженарь — д-р мед. наук, профессор, директор, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lida.ivanova@gmail.com

**Лидия Алексеевна Иванова* — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lida.ivanova@gmail.com

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: doivanov@yandex.ru

Ольга Леонидовна Красногорская — канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

◆ Information about the authors

Vitaly F. Bezhenar — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lida.ivanova@gmail.com

**Lidiia A. Ivanova* — MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lida.ivanova@gmail.com

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, address: 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia. E-mail: doivanov@yandex.ru

Olga L. Krasnogorskaya — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the rate of Forensic Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭКО • ВЕКТОР

СЕРТИФИКАТ

319

Настоящим подтверждается, что

ОКСАНА БОРЩ

Успешно прошел(прошла) курс

ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

Продолжительность курса 16 ак. часов. В ходе курса слушатели узнали:

- как функционирует современное международное научное издание;
- для чего нужны международные базы данных (Scopus, Web of Science) и как ими пользоваться;
- как выбрать журнал для публикации;
- как подготовить и структурировать материал в соответствии с требованиями журнала;
- как написать убедительное сопроводительное письмо;
- принципы современной научной и публикационной этики;
- как «победить» рецензентов и добиться принятия своей статьи;
- как рецензировать чужие статьи;
- как автоматизировать создание списка литературы;
- как продвигать результаты своего исследования онлайн и офлайн;
- как найти свою нишу и повысить уровень научных исследований.

2020-10-23
Дата

«Академия «Эко-Вектор»

С. А. Афонин

И. Г. Родин

Онлайн курсы

1. **Публикации в международных научных журналах, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.
2. **Публикации в международных научных журналах.**
   16 академических часов. Сертификат участника.
3. **Основы академического письма (на английском языке).**
   10 академических часов. Сертификат участника.
4. **Школа научного редактора, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.
5. **Школа научного редактора.**
   16 академических часов. Сертификат участника.
6. **Статистика в научной публикации.**
   16 академических часов. Сертификат участника.
7. **Запуск и ведение соцсетей для ученого, журнала или научной организации.**
   8 академических часов. Сертификат участника.
8. **Объясняя свою работу: научные коммуникации, презентация, постер.**
   5 академических часов. Сертификат участника.
9. **Искусство публичных выступлений для ученого.**
   3 академических часа. Сертификат участника.

+7(495) 308-83-89 school@ecovector-academy.com
school.ecovector-academy.com

ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ «Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

Для молодых и опытных ученых

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13523-32
Научная статья

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

© А.А. Цымбал [1, 2], В.Г. Арсентьев [2], Н.П. Шабалов [2], М.А. Пахомова [3]

[1] Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия;

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

[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Цымбал А.А., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П., Пахомова М.А. Дисплазия соединительной ткани у детей с бронхообструктивным синдромом // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 23–32. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13523-32

Актуальность. Изменения дыхательной системы у детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) изучены недостаточно.

Цель — изучение особенностей ДСТ у пациентов детского пульмонологического отделения с синдромом бронхиальной обструкции и хроническим воспалением бронхов, оценка жалоб и характера заболевания.

Материалы и методы. Пациенты, поступающие в отделение, оценивались на наличие диагностических признаков ДСТ. Обследовано 380 детей, в возрасте от 2 до 17 лет 11 мес.

Результаты. Из 380 детей выявлено: с бронхиальной астмой — 309, с облитерирующим бронхиолитом — 18, с бронхоэктатической болезнью — 11, с рецидивирующим бронхитом — 42. Выделено три группы: 1-я — пациенты с ДСТ (172; 45 %), 2-я — с повышенной диспластической стигматизацией (111; 29 %), 3-я — дети без признаков ДСТ (97; 26 %). Большинство пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение, имеют признаки ДСТ или диспластической стигматизации (74 %). Дети с ДСТ чаще предъявляют жалобы на нарушение самочувствия, астению, боли в суставах, у них чаще выявляется ортопедическая патология. Пациенты 1-й группы чаще жалуются на суставной синдром – 19,2 %, 2-й группы — 13,5 %, дети без ДСТ — 4,1 % ($p < 0,001$). Жалобы на чувство нехватки воздуха предъявляли 32,6 % пациентов с ДСТ, 21,6 % — с диспластической стигматизацией, 7,2 % в группе сравнения ($p < 0,001$). Дети с ДСТ и диспластической стигматизацией чаще имели деформации грудной клетки.

Выводы. Для пациентов с ДСТ характерны астеническое телосложение, изменения осевого скелета — деформации грудной клетки II и III степени, сколиотическая деформация позвоночника II и III степени, что, возможно, способствует развитию патологии дыхательной системы. ДСТ — коморбидное состояние, существенно влияющее на все органы и системы. Требуется своевременная диагностика и комплексный подход к данным пациентам. Заболевания протекают с выраженными клиническими симптомами, требуют более активного обследования и интенсивного лечения.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; дети; детский возраст; сколиоз; бронхиальная астма; облитерирующий бронхиолит; бронхит.

Поступила: 10.08.2022 **Одобрена:** 21.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13523-32
Research Article

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN WITH BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME

© Anastasia A. Tsymbal [1, 2], Vadim G. Arsentev [2], Nikolai P. Shabalov [2], Mariya A. Pahomova [3]

[1] Rauhfus St. Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technology, Saint Petersburg, Russia;
[2] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Tsymbal AA, Arsentev VG, Shabalov NP, Pahomova MA. Connective tissue dysplasia in children with broncho-obstructive syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):23-32. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13523-32

BACKGROUND: Changes in the respiratory system in children with connective tissue dysplasia (CTD) have not been studied enough.
AIM: To study the features of CTD in patients of the pediatric pulmonology department with broncho-obstructive syndrome and chronic inflammation of the bronchi, to assess complaints and the nature of the disease.
MATERIALS AND METHODS: Patients admitted to the department were evaluated according to the table of diagnostic signs of CTD. 380 children were examined, aged 2 to 17 years 11 months.
RESULTS: Out of 380 children, the following were identified: with bronchial asthma — 309, with obliterating bronchiolitis — 18, with bronchiectasis — 11, with recurrent bronchitis — 42. Three groups were distinguished: 1st — patients with CTD (172; 45%), 2nd — with increased dysplastic stigmatization (111; 29%), 3rd — children without signs of CTD (97; 26%). Most patients admitted to the pulmonology department have signs of CTD or dysplastic stigmatization (74%). Children with CTD often complain of feeling unwell, asthenia, joint pain, they are more likely to have orthopedic pathology. Patients of the 1st group often complain of articular syndrome — 19.2%, group 2 — 13.5%, children without CTD — 4.1 % ($p < 0.001$). Complaints about feeling short of breath were presented by 32.6% of patients with CTD, 21.6% with dysplastic stigmatization, and 7.2% in the comparison group ($p < 0.001$). Children with CTD and dysplastic stigmatization more often had chest deformities.
CONCLUSIONS: Patients with CTD are characterized by asthenic physique, changes in the axial skeleton — chest deformities of II and III degrees, scoliotic deformity of the spine of II and III degrees, which may contribute to the development of the pathology of the respiratory system. CTD is a comorbid condition that significantly affects all organs and systems. Timely diagnosis and an integrated approach to these patients are required. Diseases proceed with severe clinical symptoms, require more active examination and aggressive treatment.

Keywords: connective tissue dysplasia; children; childhood; scoliosis; bronchial asthma; bronchiolitis obliterans; bronchitis.

Received: 10.08.2022 **Revised:** 21.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — одна из наиболее распространенных и малоизученных проблем врачебного сообщества. Несмотря на широкий интерес, у врачей нет единой классификации, стандартов диагностики, профилактики и реабилитации пациентов. Прогредиентный характер течения многих форм органных изменений ставит перед необходимостью рассматривать данное состояние как высокий фактор риска возникновения приобретенных заболеваний. ДСТ — весьма полиморфная группа наследственной патологии. Изменения соединительной ткани в значительной мере стереотипны и, несмотря на великое множество генетических дефектов, лежащих в их основе, вторичные изменения в паренхиме внутренних органов крайне разнообразны и проявляются в виде патологических процессов. Всеобъемлющее распространение соединительной ткани в организме определяет полиорганность поражений при ДСТ. Органы дыхания испытывают постоянную физическую нагрузку, именно поэтому к соединительной ткани предъявляются особые требования, отличные, например, от мочевыделительной системы. Морфологические изменения бронхолегочной системы при ДСТ приводят к изменениям функции мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их излишне эластичными, что негативно сказывается на дренажной функции бронхов и стромальной устойчивости альвеол. Генетически обусловленные нарушения архитектоники легочной ткани при повышенной растяжимости и сниженной эластичной функции формируют основные диспластикозависимые изменения органов дыхания (трахеобронхомегалия, трахеобронхомаляция, синдром Вильямса – Кемпбелла, кистозная гипоплазия легкого). Морфологические особенности сопровождаются нарушением кинетики воздухоносных путей (раздувание на вдохе и коллапс на выдохе, экспираторный пролапс), сопровождающиеся клиническими проявлениями в виде непродуктивного пароксизмального кашля, болей за грудиной, затрудненного дыхания, дистантных сухих хрипов. В зависимости от характера поражения имеются и изменения функции внешнего дыхания, чаще появляются осложнения в виде эмфиземы легких.

С врожденной слабостью или атрофией эластического каркаса легких связана первичная диффузная эмфизема легких. Поскольку при эмфиземе страдает вся соединительная эластическая ткань, упругость бронхиальной стенки снижается, поэтому при динамической компрессии происходит не экспираторный стеноз (ограничение потока), а экспираторный коллапс, следствием которого являются нарушения бронхиальной проходимости. В результате уменьшения радиальной тяги эластических элементов легких просвет легочных дыхательных путей, особенно дистальных, перестает быть стабильным, и бронхи спадаются даже при очень небольшом увеличении внутригрудного давления. Возрастание сопротивления вдоху, увеличение внутригрудного объема увеличивают активную работу дыхания, растут энерготраты, ухудшаются условия газообмена. Диспластикозависимые изменения трахеобронхиальной стенки и аномалии легких, как правило, существуют на фоне торакодиафрагмального синдрома, большинство работ описывают данные изменения у взрослых. Изменения дыхательной системы у детей с ДСТ изучены недостаточно. Современные технологии (компьютерная томография, фибробронхоскопия, электронная микроскопия, спирометрия) позволяют более детально изучить течение заболеваний органов дыхания и оценить степень влияния диспластических изменений на бронхолегочную систему [4, 6, 12].

Ежегодно в России растет число случаев неинфекционной патологии бронхолегочной системы у детей: бронхиальной астмы, облитерирующего бронхиолита, бронхоэктатической болезни. Заболеваемость органов дыхания составила 101 956,7 на 100 000 детей за 2020 г. Известно также, что болезни дыхательной системы ведут к инвалидизации — 839 человек за 2021 г. [17]. Несмотря на высокий интерес к изучению проблемы, частота бронхолегочных заболеваний, изменения дыхательной системы у детей с ДСТ изучены недостаточно.

Цель работы — выявление ДСТ на основе фенотипических признаков и изучение ее особенностей у пациентов детского пульмонологического отделения с синдромом бронхиальной обструкции и хроническим воспалением бронхов, оценка жалоб и характера заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДСТ имеет мультифакторную природу, характеризуется гетерогенностью и широким полиморфизмом фенотипических проявлений, объединенных в синдромы и фенотипы. У детей страдают все системы и органы, в состав которых входит соединительная ткань. Важное значение имеет междисциплинарный подход к диагностике этих пациентов [1, 2, 7, 9].

На основе фенотипических признаков проведена диагностика ДСТ у пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение. Проводился сбор жалоб и оценка течения заболевания, учитывая имеющееся представление о влиянии ДСТ на органы дыхательной системы.

Проводилось сравнение групп: пациентов с ДСТ, с повышенной диспластической стигматизацией (пДС) с детьми без признаков ДСТ.

Полученные данные позволят выработать тактику дальнейшего динамического наблюдения, разработку комплексных программ реабилитации.

Дизайн исследования. Исследование одноэтапное когортное, метод отбора непрерывный (во время госпитализации). Основная группа — дети с синдромом бронхиальной обструкции и хроническим воспалением бронхов, поступившие на обследование и лечение в отделение пульмонологии.

Условия проведения исследования. Исследование проводилось в СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса» в период с 24.09.2020 по 27.05.2022. Осмотр пациентов, поступающих в плановом и экстренном порядке, проводился в приемном отделении, в ходе стационарного лечения изучалась медицинская документация, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

Критерии соответствия. Критерии включения: возраст от 2 лет до 17 лет 11 мес. 30 дней; информированное согласие, если возраст пациента более 14 лет; информированное согласие официального представителя пациента; заболевание дыхательной системы неинфекционного генеза (бронхиальная астма, облитерирующий бронхит, рецидивирующий бронхит).

Критерии исключения: острое инфекционное заболевание; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии). Осмотр пациентов проводился по единой методике на основе фенотипических признаков по таблице «Диагностические признаки дисплазии соединительной ткани» [2] с дифференцированной оценкой каждого признака.

Подбор участников в группы. Обследовано 380 детей, в возрасте от 2 до 17 лет 11 мес. 30 дней. По результатам количества баллов, набранных по таблице диагностических признаков ДСТ, было сформировано три группы: 1-я — пациенты с ДСТ (172; 45,3 %); 2-я — пациенты с пДС (111; 29,2 %), 3-я — пациенты без признаков ДСТ (группа сравнения; 97; 25,5 %).

Целевые показатели исследования. Основной показатель исследования: критерии, отраженные в таблице «Диагностические признаки дисплазии соединительной ткани», включают в себя оценку жалоб, наиболее чувствительные признаки — скелетные и кожные [2]. Проводилась оценка каждого признака с определением суммы баллов. Диагностический порог ДСТ — 40 и более баллов. Результат от 30 до 40 — пДС, менее 30 баллов — группа сравнения, пациенты без признаков ДСТ.

Статистические процедуры. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Описание методов статистического анализа. Анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей [Q_1; Q_3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Этическая экспертиза. Протокол исследования проверен и одобрен на заседании этического комитета Военно-медицинской академии от 22.09.2020, протокол № 242.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего обследовано пациентов с бронхиальной астмой — 309 (81,3 %), облитерирующим бронхиолитом — 18 (4,7 %), бронхоэктатической болезнью — 11 (2,9 %), рецидивирующим бронхитом — 42 (11,0 %).

В литературе встречаются данные о преобладании ДСТ как у девочек [14], так и у мальчиков [11]. В ходе наблюдения зависимости частоты ДСТ от пола мы не выявили (табл. 1). Вероятность выявления ДСТ у мальчиков в 1,034 раза чаще, чем у девочек, разница статистически незначима (95 % ДИ 0,677–1,577).

ДСТ чаще выявляется в возрасте от 6 до 14 лет, медиана — 9 лет ($p = 0{,}006$) (табл. 2). В группах сравнивали возраст пациентов с ДСТ, пДС и возраст детей без признаков дисплазии, статистическая значимость выявлена при сравнении групп пациентов с ДСТ и без ДСТ.

Учитывая широкий разброс данных о распространенности ДСТ, отсутствие золотого стандарта диагностики ДСТ, несмотря на высокий интерес ученых к этой проблеме, она остается недоста-

Таблица 1 / Table 1

Частота выявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у мальчиков и девочек
Connective tissue dysplasia rates in boys and girls

Пол / Sex	Тип ДСТ / Type of CTD			*p*
	нет ДСТ / No CTD	ДСТ / CTD	пДС / IDS	
Девочки / Girls	29 (7,6 %)	60 (15,8 %)	45 (11,8 %)	0,274
Мальчики / Boys	68 (17,9 %)	112 (29,5 %)	66 (17,4 %)	

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: ДСТ — дисплазия соединительной ткани; пДС — повышенная диспластическая стигматизация. *Note*. Here and in the table 2–6: CTD — connective tissue dysplasia; IDS — increased dysplastic stigmatization.

Таблица 2 / Table 2

Анализ показателя «Возраст» в зависимости от показателя «Тип ДСТ»
Analysis of the "Age" indicator depending on the indicator "Type of CTD"

Показатель / Parameter	Категории / Categories	Возраст, г / Age, years			*p*
		Me	[Q_1; Q_3]	*n*	
Тип ДСТ / Type of CTD	Нет ДСТ / No CTD	7	[5; 11]	97	0,006*
	ДСТ / CTD	9	[6; 14]	172	
	пДС / IDS	7	[5; 12]	111	

* Различия показателей статистически значимы / * Differences in indicators are statistically significant.

Таблица 3 / Table 3

Анализ показателя «Чувство недостатка воздуха» в зависимости от показателя «Тип ДСТ»
Analysis of the indicator "Feeling of lack of air" depending on the indicator "Type of CTD"

Показатель / Parameter	Категории / Categories	Тип ДСТ / Type of CTD			*p*
		нет ДСТ / No CTD	ДСТ / CTD	пДС / IDS	
Чувство недостатка воздуха / Feeling short of breath	Жалоб нет / No complaints	55 (56,7 %)	61 (35,5 %)	59 (53,2 %)	Нет ДСТ – ДСТ / No CTD–CTD $p < 0,001$*; ДСТ – пДС / CTD–IDS; $p = 0,005$
	Единичные жалобы / Single complaints	27 (27,8 %)	22 (12,8 %)	5 (4,5 %)	
	Редкие жалобы / Rare complaints	8 (8,2 %)	33 (19,2 %)	23 (20,7 %)	
	Частые жалобы / Frequent complaints	7 (7,2 %)	56 (32,6 %)	24 (21,6 %)	

* Различия показателей статистически значимы / * Differences in indicators are statistically significant.

точно изученной. Слабость соединительнотканных структур легких и бронхов предрасполагает к развитию разнообразной патологии органов дыхания [9–11, 15, 16]. Бронхолегочный синдром при ДСТ включает морфологические изменения легких и бронхов: трахеобронхиальную дискинезию, трахеобронхомаляцию, трахеобронхомегалию, апикальные буллы, экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов, гипервентиляционный синдром, спонтанный пневмоторакс [3, 8].

Неоднократно был описан легочный фиброз у взрослого, как проявление ДСТ [13]. По мнению группы авторов, бронхолегочная патология сопровождается значительным повышением в крови IgE, сочетается с крапивницей, ринитом, отеком Квинке, атопическим дерматитом и проявляется практически только у пациентов школьного возраста [11]. Множественные фенотипические признаки ДСТ, обусловливающие морфофункциональные изменения бронхолегочной системы, могут служить маркерами наиболее раннего, более тяжелого и длительного проявления синдрома бронхиальной обструкции, что требует соответствующей коррекции терапевтических мероприятий. У детей с синдромом бронхиальной обструкции на фоне ДСТ отмечается преимущественно проксимальный характер нарушения проходимости дыхательных путей. Такие пациенты обычно резистентны к бронхолитической терапии. Таким образом, фенотипические признаки ДСТ у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом целесообразно рассматривать не только как фоновую патологию, но и как дополнительный прогностический фактор, требующий особых подходов к диагностике, лечению и реабилитации затяжных и хронических заболеваний бронхолегочной системы [1–4]. Пациенты с ДСТ чаще предъявляли жалобы на чувство нехватки воздуха (табл. 3).

Таблица 4 / Table 4

Анализ показателя «Повышенная утомляемость» в зависимости от показателя «Тип ДСТ»
Analysis of the indicator "Increased fatigue" depending on the indicator "Type of CTD"

Показатель / Parameter	Категории / Categories	Тип ДСТ / Type of CTD			*p*
		нет ДСТ / No CTD	ДСТ / CTD	пДС / IDS	
Повышенная утомляемость / Increased fatigue	Жалоб нет / No complaints	67 (69,1 %)	61 (35,5 %)	52 (46,8 %)	Нет ДСТ–ДСТ $p < 0{,}001$*; нет ДСТ–пДС $p < 0{,}001$ / No CTD–CTD $p < 0{,}001$*; no CTD–IDS
	Единичные жалобы / Single complaints	13 (13,4 %)	26 (15,1 %)	17 (15,3 %)	
	Редкие жалобы / Rare complaints	11 (11,3 %)	29 (16,9 %)	10 (9,0 %)	
	Частые жалобы / Frequent complaints	6 (6,2 %)	56 (32,6 %)	32 (28,8 %)	

* Различия показателей статистически значимы / * Differences in indicators are statistically significant.

Таблица 5 / Table 5

Анализ показателя «Деформация грудной клетки» в зависимости от показателя «Тип ДСТ»
Analysis of the indicator "Deformation of the chest" depending on the indicator "Type of CTD"

Показатель / Parameter	Категории / Categories	Тип ДСТ / Type of CTD			*p*
		нет ДСТ / No CTD	ДСТ / CTD	пДС / IDS	
Деформация грудной клетки / Chest deformity	Нет / No	79 (81,4 %)	79 (45,9 %)	73 (65,8 %)	Нет ДСТ–ДСТ $p < 0{,}001$*; нет ДСТ–пДС $p = 0{,}041$*; ДСТ–пДС $p = 0{,}005$* / No CTD–CTD $p < 0{,}001$*; no CTD–IDS $p = 0{,}041$*; CTD–IDS $p = 0{,}005$*
	I степень / I degree	18 (18,6 %)	68 (39,5 %)	34 (30,6 %)	
	II степень / II degree	0 (0,0 %)	20 (11,6 %)	3 (2,7 %)	
	III степень / III degrees	0 (0,0 %)	5 (2,9 %)	1 (0,9 %)	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0{,}05$) / * Differences in indicators are statistically significant ($p < 0{,}05$).

При анализе показателя «Чувство недостатка воздуха» были выявлены значимые различия (используемый метод: χ^2): в группах сравнения при оценке показателя «чувство недостатка воздуха» у пациентов без ДСТ и с ДСТ — $p = 0{,}001$, у детей с пДС и ДСТ — $p = 0{,}005$.

Жалобы на повышенную утомляемость чаще предъявляют дети с признаками ДСТ и пДС (табл. 4).

При сравнении показателя «Повышенная утомляемость» в зависимости от показателя «Тип ДСТ», были установлены статистически значимые различия ($p < 0{,}001$; используемый метод: χ^2): в группах сравнения при оценке показателя «Повышенная утомляемость» у пациентов без ДСТ и с ДСТ ($p = 0{,}001$), у детей без ДСТ и с пДС ($p = 0{,}001$).

Торакодиафрагмальный синдром включает патологию позвоночного столба — сколиоз, кифоз, комбинированные изменения. Диспластикозависимые изменения грудной клетки могут проявляться в виде астенической формы и деформаций. При этом воронкообразная деформация встречается чаще, чем килевидная. Первые признаки деформаций грудной клетки обнаруживаются в 5–6-летнем возрасте, в дальнейшем они прогрессируют, окончательно формируясь к 10–12 годам. В этом же возрасте происходят корригированные изменения позвоночника. В дальнейшем позвоночные деформации прогрессируют и становятся фиксированными. Такие сложные сочетания изменений позвоночника и грудной клетки приводят к изменению хода ребер, высоты стояния диафрагмы с ограничением ее экскурсии, гиперфункции мышц грудной клетки [5]. В нашем исследовании, при анализе показателя «Возраст» в зависимости от показателя «Деформация грудной клетки», не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0{,}244$; используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса). Дети с ДСТ и пДС чаще имели деформации грудной клетки (табл. 5).

Таблица 6 / Table 6

Анализ показателя «Сколиоз/сколиотическая осанка» в зависимости от показателя «Тип ДСТ»
Analysis of the indicator "Scoliosis/scoliotic posture" depending on the indicator "Type of CTD"

Показатель / Parameter	Категории / Categories	Тип ДСТ / Type of CTD			*p*
		нет ДСТ / No CTD	ДСТ / CTD	пДС / IDS	
Сколиоз по В.Д. Чаклину / Scoliosis according to V.D. Chaklin	Нет / No	79 (81,4 %)	72 (41,9 %)	60 (54,1 %)	Нет ДСТ – ДСТ $p < 0{,}001$*; ДСТ – пДС $p = 0{,}016$* / No CTD–CTD $p < 0{,}001$*; CTD–IDS $p = 0{,}016$*
	I степень / I degree	18 (18,6 %)	78 (45,3 %)	49 (44,1 %)	
	II степень / II degree	0 (0,0 %)	21 (12,2 %)	2 (1,8 %)	
	III степень / III degrees	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0{,}05$) / * Differences in indicators are statistically significant ($p < 0{,}05$).

Дети с ДСТ чаще предъявляют жалобы на нарушение самочувствия, астению, боли в суставах, у них чаще выявляется ортопедическая патология [15].

В результате сравнения показателя «Деформация грудной клетки», в зависимости от показател «Тип ДСТ», были установлены значимые статистические различия ($p < 0{,}001$; используемый метод: χ^2): в группах сравнения при оценке показателя «Деформация грудной клетки» у пациентов без ДСТ и с ДСТ ($p = 0{,}001$), у детей без ДСТ и с пДС ($p = 0{,}041$), с ДСТ и пДС ($p = 0{,}005$).

Деформация осевого скелета чаще выявлена в группе ДСТ и пДС (табл. 6)

При оценке показателя «Сколиоз» в зависимости от показателя «Тип ДСТ» были выявлены статистически значимые различия ($p < 0{,}001$; используемый метод: χ^2): в группах сравнения при оценке показателя «Сколиоз/сколиотическая осанка» у пациентов без ДСТ и с ДСТ ($p = 0{,}001$), у детей с ДСТ и пДС ($p = 0{,}016$).

По нашим данным, наличие деформации грудной клетки влияло на субъективные жалобы — чувство недостатка воздуха ($p = 0{,}001$; используемый метод: χ^2).

Пациенты с диагнозом бронхиальной астмы пренебрегают использованием пикфлоуметрии. Не более 2,5 % пользуются данным методом для контроля состояния. В стационаре проводили оценку функции внешнего дыхания методом импульсной осциллометрии, на установке Master Screen IOS (Viasys Health care, Германия). Результаты исследований планируется осветить в дальнейших публикациях.

Терапию пациенты получали по основным нозологическим формам в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации. Дети с атопической бронхиальной астмой получали, в том числе, рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (IgG_1) — омализумаб. Более подробно вопрос терапии будет освещен в следующем исследовании. Пациенты находились в стационаре от 1-го до 21-го дня, средний срок пребывания 12,35 койко-дней, при анализе показателя «Срок пребывания в стационаре» в зависимости от показателя «Тип ДСТ» не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0{,}818$; используемый метод: критерий Краскела – Уоллиса).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство пациентов (74 %), поступивших в пульмонологическое отделение ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса, имеют ДСТ или пДС, при этом у них более ярко выражены жалобы, дети более астенизированы, у них выше частота сопутствующей ортопедической патологии.

Ограничения исследования. Исследование ограничено возрастом до 17 лет 11 мес.

Интерпретация результатов исследования. Учитывая полученные данные, мы можем подтвердить широкое распространение ДСТ и пДС у детей в возрасте от 2 до 17 лет с неинфекционной бронхолегочной патологией, сопровождающейся обструктивным синдромом. Для пациентов с ДСТ характерны астеническое телосложение, изменения осевого скелета — деформации грудной клетки II и III степени, сколиотическая деформация позвоночника, что, возможно, способствует развитию патологии дыхательной системы.

Пациентам с ДСТ и пДС чаще требуется проведение фибробронхоскопии и компьютерной томографии органов грудной клетки. Пациенты без ДСТ были обследованы с помощью фибробронхоскопии — 4,3 %, ДСТ и пДС — 18,5 %. Компьютерная томография органов грудной клетки

проведена пациентам без ДСТ — в 10,9 %, с ДСТ и пДС — в 32,5 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В результате проведенного исследования установлено, что ДСТ не зависит от пола — выявляется с одинаковой частотой у мальчиков и девочек.

2. ДСТ чаще выявляется в возрасте 9 лет.

3. ДСТ оказывает влияние на опорно-двигательный аппарат. Установлено, что дети с ДСТ имеют сколиотическую деформацию грудной клетки — сколиоз II степени по В.Д. Чаклину в отличие от детей с пДС и без признаков ДСТ — и чаще предъявляют жалобы на чувство недостатка воздуха, чем пациенты без ДСТ.

4. Пациенты с ДСТ предъявляют жалобы на повышенную утомляемость чаще, чем дети без ДСТ.

5. Выявлено, что из 380 пациентов, поступивших в СПбГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса» на пульмонологическое отделение, у 172 человек выявлена ДСТ, у 111 — пДС, у 97 пациентов нет признаков ДСТ. Данное наблюдение позволяет оценить распространенность ДСТ как широкую.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают признательность администрации ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса: главному врачу д-ру мед. наук В.Ю. Деткову, заместителю главного врача по педиатрии Е.О. Миронюк, всем сотрудникам пульмонологического отделения во главе с Е.В. Сериковой, канд. мед. наук М.М. Голобородько, заведующей эндоскопическим отделением О.В. Берлевой, врачу функциональной диагностики канд. мед. наук Е.А. Орловой.

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

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the administration of the Rauhfus Moscow Medical Medical Center: to the chief physician, Dr. V.Yu. Detkov, Deputy Chief Physician for Pediatrics E.O. Mironyuk, to all employees of the pulmonology department headed by E.V. Serikova, Cand. of Medical Sciences M.M. Goloborodko, Head of the endoscopic department O.V. Berleva, to the doctor of functional diagnostics of the candidate of medical sciences E.A. Orlova.

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Педиатр. 2016. Т. 7, № 2. С. 5–39. DOI: 10.17816/PED725–39
2. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей. 2-е изд. / под ред. Н.Н. Атаманенко. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. 239 с.
3. Калмыкова А.С., Федько Н.А., Калмыкова В.С., и др. Клинико-функциональная характеристика бронхообструктивного синдрома у детей с дисплазией соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14, № 1–1. С. 88–90. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14057
4. Конюшевская А.А., Франчук М.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пульмонологические аспекты // Здоровье ребенка. 2012. № 7. С. 147–152. DOI: 10.22141/2224-0551.0.7.42.2012.193653
5. Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф. Диспластикозависимые изменения позвоночника и грудной клетки у детей // Университетская клиника. 2018. № 3. С. 63–67. DOI: 10.26435/uc.v013(28).150
6. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. 2004. № 2. С. 116–120.
7. Николаев К.Ю., Отева Э.А., Николаева А.А., и др. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2006. Т. 85, № 2. С. 89–91.
8. Орлова Н.А., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л., и др. Взаимосвязь соединительнотканной дисплазии и структурно-функционального состояния эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой // Практическая медицина. 2011. № 5. С. 115–119.

9. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Часть 2 // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15, № 3. С. 53–79. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79
10. Федько Н.А., Калмыкова А.С., Лагодина Н.А., и др. Синдром дисплазии соединительной ткани как фактор риска тяжелого течения бронхообструктивного синдрома у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 4. С. 540–543. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11128
11. Халматова Б.Т., Абдуллаева Д.Т., Садыкова Л.Г. Особенности течения бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани у детей // The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal. 2017. Т. 1. С. 77–79.
12. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Копилова Е.Б., Слатина М.Ю. Оценка функции внешнего дыхания у детей раннего возраста с острыми бронхитами на фоне дисплазии соединительной ткани // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 5. С. 48–51.
13. Чернов И.А., Малышева Е.М., Тимофеев С.Е., и др. Легочный фиброз как проявление системной патологии соединительной ткани // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 22, № 2. С. 66–69.
14. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., и др. Ассоциированная патология у детей с дисплазией соединительной ткани // Практика педиатра. 2019. № 3. С. 32–38.
15. Sobhani-Eraghi A., Motalebi M., Sarreshtehdari S., et al. Prevalence of joint hypermobility in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis // J Res Med Sci. 2020. Vol. 25. ID 104. DOI: 10.4103/jrms.JRMS_983_19
16. Strelkova M., Senatorova G. Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children // Inter Collegas. 2018. № 3. С. 143–147. DOI: 10.35339/ic.5.3.143-147
17. rosstat.gov.ru [Электронный ресурс]. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение [дата обращения: 16.09.2022]. Доступ по ссылке: https://rosstat.gov.ru/folder/13721

REFERENCES

1. Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF, et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(2):5–39. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED725-39
2. Arsent'ev VG, Baranov VS, Shabalov NP. *Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noi tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannoi patologii u detei. 2-e edition*. N.N. Atamanenko, editor. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. 239 p. (In Russ.)
3. Kalmykova AA, Fedko NA, Kalmykova VS, et al. Clinical and functional peculiarities of bronche-obstructive syndrome in children with connective tissue dysplasia. *Medical news of the North Caucasus*. 2019;14(1–1): 88–90. (In Russ.) DOI: 10.14300/mnnc.2019.14057
4. Konyushevskaya AA, Franchuk MA. Syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. Pulmonological aspects. *Zdorov'e rebenka*. 2012;(7):147–152. (In Russ.) DOI: 10.22141/2224-0551.0.7.42.2012.193653
5. Moskalyuk ON, Chalaya LF. Dysplastic dependent changes of the vertebral column and thoracic cage in children. *University Clinic*. 2018;(3):63–67. (In Russ.) DOI: 10.26435/uc.v013(28).150
6. Nechaeva GI, Viktorova IA, Druk IV, Vershinina MV. Displastia of connective tissue: pulmonological aspects. *Pulmonologiya*. 2004;(2):116–120. (In Russ.)
7. Nikolaev KYu, Oteva EhA, Nikolaeva AA, et al. Displaziya soedinitel'noi tkani i poliorgannaya patologiya u detei shkol'nogo vozrasta. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2006;85(2):89–91. (In Russ.)
8. Orlova NA, Etkina EI, Gurjeva LL, et al. The interconnection of connective tissue dysplasia and structural-functional state of endothelium in children with bronchial asthma. *Practical medicine*. 2011;(5):115–119. (In Russ.)
9. Poliorgannye narusheniya pri displaziyakh soedinitel'noi tkani u detei. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Rossiiskie rekomendatsii. Chast' 2. *Pediatric nutrition*. 2017;15(3):53–79. (In Russ.) DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79
10. Fedko NA, Kalmykova AS, Lagodina NA, et al. Connective tissue dysplasia syndrome as a risk factor of severe course of bronchial obstruction syndrome in children. *Medical news of the North Caucasus*. 2016;11(4): 540–543. (In Russ.) DOI: 10.14300/mnnc.2016.11128
11. Khalmatova BT, Abdullaeva DT, Sadykova LG. Osobennosti techeniya bronkhial'noi astmy, assotsiirovannoi s displaziei soedinitel'noi tkani u detei. *The Unity of Science: International Scientific Periodical Journal*. 2017;1:77–79. (In Russ.)
12. Chemodanov VV, Krasnova EE, Kopilova EB, Slatina MYu. Evaluation of respiratory function in infants with acute bronchitis on connective tissue dysplasia. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanii*. 2013;(5):48–51. (In Russ.)
13. Chernov IA, Malysheva EM, Timofeev SE, et al. Pulmonary fibrosis as a manifestation of systemic pathology of connective tissue. *Medical science and education of Ural*. 2019;22(2):66–69. (In Russ.)
14. Yur'eva EhA, Sukhorukov VS, Vozdvizhenskaya ES, et al. Assotsiirovannaya patologiya u detei s displaziei soedinitel'noi tkani. *Praktika pediatra*. 2019;(3):32–38. (In Russ.)

15. Sobhani-Eraghi A, Motalebi M, Sarreshtehdari S, et al. Prevalence of joint hypermobility in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2020;25:104. DOI: 10.4103/jrmsJRMS_983_19
16. Strelkova M, Senatorova G. Clinical and anamnestic features of the course of acute bronchitis in children. *Inter Collegas*. 2018;(3):143–147. DOI: 10.35339/ic.5.3.143-147
17. rosstat.gov.ru [Internet]. *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Zdravookhranenie* [cited 2022 Sept 16]. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/13721 (In Russ.)

◆ Информация об авторах

**Анастасия Александровна Цымбал* — врач-педиатр, СПб ГБУЗ «Детский городской медицинский центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург, Россия; аспирант, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7484-2225; e-mail: tsymbal.anastasi@gmail.com

Вадим Геннадиевич Арсентьев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: rainman63@mail.ru

Николай Павлович Шабалов — д-р мед. наук, профессор, кафедра детских болезней. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 6578-7534; e-mail: npshabalov@yandex.ru

Мария Александровна Пахомова — старший научный сотрудник. Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

◆ Information about the authors

**Anastasia A. Tsymbal* — Pediatrician of the Reception Department, Children's City Medical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus; Postgraduate Student of the Department of Children's Diseases, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7484-2225; e-mail: tsymbal.anastasi@gmail.com

Vadim G. Arsentev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Children's Diseases. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: e-mail: rainman63@mail.ru

Nikolai P. Shabalov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Childhood Illness. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 6578-7534; e-mail: npshabalov@yandex.ru

Mariya A. Pahomova — Senior Research Associate, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13533-42
Научная статья

ОРИГИНАЛЬНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТУБЕРКУЛЕЗА И РАКА ЛЕГКОГО

© Г.Г. Кудряшов [1], А.О. Нефедов [1], Г.В. Точильников [2], Ю.Г. Змитриченко [2], Ю.С. Крылова [1], М.З. Догонадзе [1], Н.В. Заболотных [1], М.Е. Дьякова [1], Д.С. Эсмедляева [1], М.Л. Витовская [1], П.В. Гаврилов [1], А.А. Азаров [1], В.Ю. Журавлев [1], Т.И. Виноградова [1], П.К. Яблонский [1]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Кудряшов Г.Г., Нефедов А.О., Точильников Г.В., Змитриченко Ю.Г., Крылова Ю.С., Догонадзе М.З., Заболотных Н.В., Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С., Витовская М.Л., Гаврилов П.В., Азаров А.А., Журавлев В.Ю., Виноградова Т.И., Яблонский П.К. Оригинальная экспериментальная модель туберкулеза и рака легкого // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 33–42. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13533-42

Актуальность. Потенциальная взаимосвязь между туберкулезом легких и раком легких — предмет активного интереса в течение нескольких последних десятилетий. Тем не менее малоизученными остаются особенности патогенеза сочетанной патологии.

Цель исследования — разработка экспериментальной биологической модели сочетанной патологии туберкулеза и рака легкого.

Материалы и методы. Исследование проведено на мышах линии C57BL/6 в возрасте двух месяцев в четырех группах: 1-я — интактные мыши ($n = 12$), 2-я — мыши без опухоли, зараженные туберкулезом ($n = 24$), 3-я — мыши-опухоленосители, не зараженные туберкулезом ($n = 23$), 4-я — мыши-опухоленосители, зараженные туберкулезом ($n = 24$). Индивидуальные и групповые параметры были оценены с помощью пакета программ SPSS Statistica v23.

Результаты. У всех мышей из групп 3 и 4 развилась опухоль в месте первичной трансплантации, что было подтверждено визуальной оценкой и результатами гистологического исследования. Рост опухоли в основной группе был достоверно меньше, чем в группе контроля опухоли, что может быть связано с интоксикацией на фоне инфицирования туберкулезом. У всех инфицированных мышей из групп 2 и 4 развился туберкулез легких, подтвержденный данными компьютерной томографии, бактериологическим и гистологическим исследованием образцов легких. Микобактериальная нагрузка в легких оказалась самой высокой у животных с сочетанной патологией туберкулеза и опухоли. Выживаемость мышей определялась в значительной мере ростом опухоли, чем прогрессированием туберкулезной инфекции.

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности создания экспериментальной биологической модели сочетанной патологии туберкулеза и рака легкого у мышей. Выявлены особенности течения сочетанной патологии: опухоль эпидермоидной карциномы легкого Льюиса развивается медленнее у инфицированных туберкулезом животных, чем в группе контроля опухоли; развитие туберкулезного процесса у мышей с опухолью происходит интенсивнее, чем в группе контроля заражения туберкулезом. Выживаемость мышей с сочетанной патологией определяется в большей степени интенсивностью роста опухоли, нежели прогрессированием туберкулеза.

Ключевые слова: сочетание рака легкого и туберкулеза; экспериментальная модель; рак легкого; туберкулез легких.

Поступила: 17.08.2022 **Одобрена:** 14.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13533-42
Research Article

ORIGINAL EXPERIMENTAL MODEL OF TUBERCULOSIS AND LUNG CANCER

© Grigorii G. Kudriashov [1], Andrei O. Nefedov [1], Grigorii V. Tochilnikov [2], Yuliya G. Zmitrichenko [2], Yuliya S. Krylova [1], Marine Z. Dogonadze [1], Natalia V. Zabolotnyh [1], Marina E. Dyakova [1], Dilyara S. Esmedlyaeva [1], Maria L. Vitovskaya [1], Pavel V. Gavrilov [1], Artem A. Azarov [1], Vyacheslav Yu. Zhuravlev [1], Tatiana I. Vinogradova [1], Piotr K. Yablonskii [1]

[1] St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;
[2] N.N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kudriashov GG, Nefedov AO, Tochilnikov GV, Zmitrichenko YuG, Krylova YuS, Dogonadze MZ, Zabolotnyh NV, Dyakova ME, Esmedlyaeva DS, Vitovskaya ML, Gavrilov PV, Azarov AA, Zhuravlev VYu, Vinogradova TI, Yablonskii PK. Original experimental model of tuberculosis and lung cancer. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):33-42. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13533-42

BACKGROUND: The potential relationship between pulmonary tuberculosis and lung cancer has been the subject of intense interest over the past few decades. Nevertheless, the features of the pathogenesis of concomitant pathology remain poorly studied.

AIM: The ain of the study to develop an experimental model of the concomitant pathology of tuberculosis and lung cancer.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed on mice of the C57BL/6 line at the age of two months in four groups: 1st — intact mice ($n = 12$), 2nd — mice without a tumor infected with tuberculosis ($n = 24$), 3rd — tumor-bearing mice not infected with tuberculosis ($n = 23$), 4th — tumor-bearing mice infected with tuberculosis ($n = 24$). Individual and group parameters were evaluated using the SPSS Statistica v23 software package.

RESULTS: Tumor was developed at the site of primary transplantation in all mice from groups 3 and 4, which was confirmed by visual assessment and the results of histological examination. Tumor growth in the main group was significantly less than in the control group of the tumor, which may be due to intoxication against the background of tuberculosis infection. All infected mice from groups 2 and 4 developed pulmonary tuberculosis, confirmed by computed tomography of the lungs, bacteriological and histological examination of lung samples. Mycobacterial load in the lungs was the highest in animals with concomitant pathology of tuberculosis and tumor. The survival rate of mice was determined to a large extent by tumor growth rather than by the progression of tuberculosis infection.

CONCLUSIONS: The results of the study indicate the possibility of creating an experimental biological model of the concomitant pathology of tuberculosis and lung cancer in mice. The features of the course of the concomitant pathology were revealed: Lewis lung epidermoid carcinoma develops more slowly in tuberculosis infected animals than in the tumor control group; the development of the tuberculosis process in mice with a tumor occurs more intensively than in the tuberculosis infection control group. The survival rate of mice with concomitant pathology is determined more by the intensity of tumor growth than by the progression of tuberculosis.

Keywords: concomitant lung cancer and tuberculosis; experimental model; lung cancer; pulmonary tuberculosis.

Received: 17.08.2022 **Revised:** 14.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Потенциальная взаимосвязь между туберкулезом (ТБ) легких и раком легких остается предметом активного интереса в течение нескольких последних десятилетий. На сегодняшний день достоверно известно, что ТБ легких увеличивает риск развития рака легких [4, 8, 11]. M.E. Heuvers и соавт. [9] показали, что ТБ легких в анамнезе может быть негативным прогностическим фактором для выживаемости при раке легких у пациентов европеоидной расы. Другие исследователи предположили, что сопутствующая терапия активного ТБ улучшает выживаемость при немелкоклеточном раке легкого [1, 10]. Однако на сегодняшний день нет единого методологического подхода, а также научно обоснованных алгоритмов лечения пациентов с сочетанием рака и ТБ легких [7]. В этой связи актуальным является создание биологической модели рака и ТБ, что сделает возможным формирование рациональных схем полихимиотерапии для этой группы пациентов. Мыши линии C57BL/6 широко используются для моделирования как злокачественных опухолей, так и для изучения ТБ [2, 5, 6].

Цель исследования — разработка экспериментальной модели сочетанной патологии ТБ и рака легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель была реализована на мышах линии C57BL/6 в возрасте двух месяцев, полученных из питомника «Андреевка» — филиала ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Животных содержали в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в клетках системы NexGenMouse IVC Cage&Rack со встроенной системой вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) и естественной смене светового режима. Животные получали стандартный комбинированный корм и питьевую воду *ad libitum*. Протокол исследования был утвержден Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России как соответствующий требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей.

Для воспроизведения опухолевого процесса использовали эпидермоидную карциному легкого Льюиса (из банка опухолевых штаммов научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России). Животным (мышам) была трансплантирована опухоль посредством внутримышечного введения 10 % опухолевой взвеси в объеме 0,2 мл.

Для моделирования туберкулеза использовали референтный штамм *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv из коллекции ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Микобактериальную суспензию трехнедельного штамма второй генерации инокулировали модельным животным в латеральную хвостовую вену в дозе 10^6 микробных клеток в 0,2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Для сравнительного анализа были сформированы следующие группы:

1-я группа — интактные мыши (здоровые, не зараженные штаммом *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) H37Rv без трансплантации опухолевых клеток, $n = 12$);

2-я группа — мыши без опухоли, зараженные ТБ (животные, зараженные штаммом *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, $n = 24$);

3-я группа — мыши-опухоленосители, не зараженные ТБ (животные, которым была трансплантирована эпидермоидная карцинома легких Льюиса, $n = 23$);

4-я группа — мыши-опухоленосители, зараженные ТБ (животные, которым одновременно с заражением МБТ трансплантировали эпидермоидную карциному легких Льюиса, $n = 24$).

Оцениваемые параметры: масса тела мышей, размеры и объем опухоли, показатели прижизненной компьютерной томографии (КТ) легких, результаты бактериологического исследования образцов легких и морфологического исследования внутренних органов, опухоли и костного мозга.

Мониторирование массы тела мышей выполняли на электронных весах модели Adventurer TM (точность взвешивания ±0,1 г), определяли среднее значение массы тела. Среднюю продолжительность жизни мышей рассчитывали по методу Каплана – Мейера. Биометрические показатели внутренних органов (коэффициенты массы) вычисляли, исходя из соотношения массы органов и массы тела животного, и выражали в условных единицах.

Прижизненную КТ проводили 6 животным из каждой группы, выбранным в случайном порядке, на 14, 21 и 28-е сутки от начала эксперимента. Исследование проводили на компьютерном томографе Canon (Япония) на высокоразрешающем алгоритме. Оценивались патологические изменения в легочной ткани.

Животных выводили из эксперимента по 6 особей на 14, 21 и 28-е сутки от начала эксперимента методом цервикальной дислокации. После вскрытия животного, проводилась визуальная оценка пораженности внутренних органов. Для особей из 2-й и 4-й групп проводилось бактериологическое исследование путем дозированного посева гомогенатов легких (0,1 г) на плотную яичную среду Левенштейна – Йенсена (BectonDickinson, США) методом серийных разведений. Количество выросших колониеобразующих единиц (КОЕ) микобактерий учитывали через 4 нед. инкубации посевов при 37 °С с последующим пересчетом на массу легких. Для гистологического исследования образцы легочной ткани, костной ткани бедра и опухоли фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (pH 7,2) в течение 24 ч. Последующую обработку проводили в станции TermoscientificSTP120 по стандартной методике с изготовлением парафиновых блоков и срезов толщиной 4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, и методом окраски по Цилю – Нильсену. Микроскопическое исследование срезов выполняли на микроскопе NikonCi-S с видеоцифровой обработкой.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ SPSS Statistica v23. Данные представлены в виде средних значений и ошибки средней ($M \pm m$), оценку значимости различий данных осуществляли с использованием U-критерия Манна – Уитни (для двух выборок) и Краскела – Уоллиса (для трех и более выборок), при уровне значимости $p \leq 0{,}05$. Выживаемость животных оценивались методом Каплана – Мейера (для оценки достоверности различий между кривыми выживаемости применялся Logrank-тест).

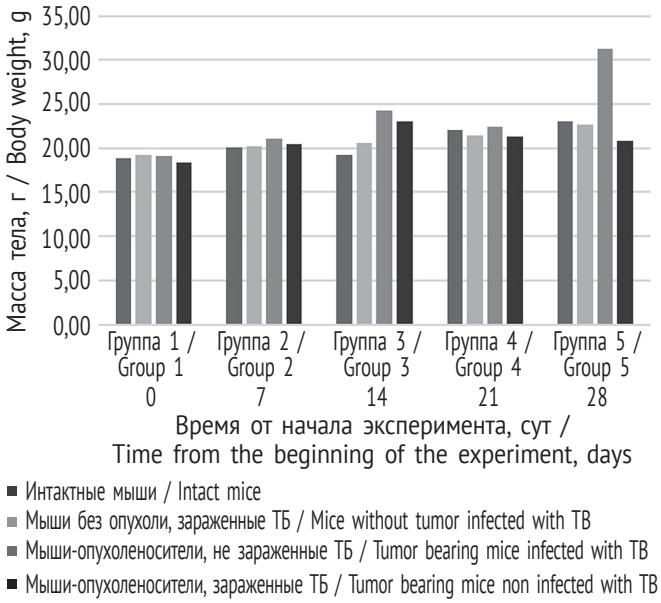


Рис. 1. Динамика массы тела мышей в исследуемых группах. ТБ — туберкулез

Fig. 1. Dynamics of body weight of mice in the study groups. TB — tuberculosis

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность разработанной биологической модели оценивали при сравнении показателей тяжести течения заболевания у мышей в группе с сочетанной патологией (ТБ и рак легкого), в группах контроля заражения ТБ и контроля опухоли. Сравнительная оценка проведена на 14, 21 и 28-е сутки от начала эксперимента.

В ходе анализа данных по динамике массы мышей было определено, что в первые 14 сут эксперимента в группах контроля опухоли и основной группе отмечался наибольший прирост массы тела животных, что, вероятно, было обусловлено ростом опухоли в месте трансплантации (рис. 1).

На 28-е сутки эксперимента средняя масса тела в группе контроля опухоли значимо превышала этот показатель в других группах ($p = 0{,}044$, метод Краскела – Уоллиса).

Для оценки динамики роста опухолевого узла определяли его объем по формуле [2]:

$$V = \frac{AxB^2x\pi}{6} = \frac{AxB^2}{2},$$

где A — наибольший диаметр опухолевого узла; B — перпендикулярный ему диаметр.

Результаты расчетов представлены в табл. 1.

Опухолевый узел определялся в группах мышей-опухоленосителей как зараженных ТБ, так и не зараженных ТБ, с 7-х суток после трансплантации опухолевой взвеси. Выявлен значимо меньший объем опухолевого узла в 4-й группе в сравнении с 3-й группой ($p < 0{,}05$ на 7, 21 и 28-е сутки эксперимента), что позволяет предположить о более медленном росте опухоли у мышей с сочетанной патологией (табл. 1).

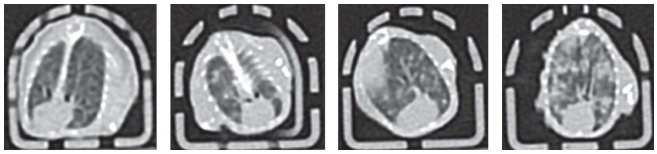
По данным компьютерной томографии инфильтративно-очаговые изменения в легких регистрировали во 2-й и 4-й группах у всех мышей, начиная с 14-х суток эксперимента. В группе контроля опухоли очаговые изменения в легких выявлялись на 14-е сутки у трети, а на 21 сутки — у всех исследованных животных. Примеры компьютерных томограмм легких представлены на рис. 2.

При гистологическом исследовании органов мышей с трансплантированой взвесью эпидермоидной карциномы легких Льюиса выявлен ряд общих признаков. Опухолевый узел характеризовался обширными зонами некроза опухоли, деструкцией

Таблица 1 / Table 1

Объем опухолевого узла у мышей-опухоленосителей, не инфицированных и инфицированных туберкулезом ($M \pm m$)
Volume of tumor node in tumor-bearing mice uninfected and infected with tuberculosis ($M \pm m$)

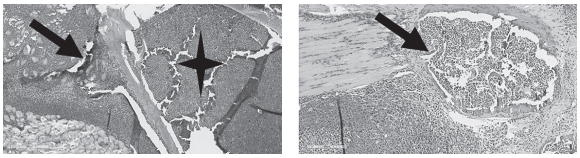
Наименование исследования / Name of the study	Мыши-опухоленосители, не зараженные туберкулезом / Tumor-bearing mice not infected with tuberculosis	Мыши-опухоленосители, зараженные туберкулезом / Tumor-bearing mice infected with tuberculosis	Уровень значимости *p* / *p*-level
Объем опухолевого узла на 7-е сутки, мм^3 / The volume of the tumor node on day 7, mm^3	161,3 ± 14,80	99,50 ± 8,72	0,001
Объем опухолевого узла на 14-е сутки, мм^3 / The volume of the tumor node on day 14, mm^3	343,9 ± 77,05	366,3 ± 36,96	0,319
Объем опухолевого узла на 21-е сутки, мм^3 / The volume of the tumor node on day 21, mm^3	1297,0 ± 180,1	864,5 ± 92,33	0,046
Объем опухолевого узла на 28-е сутки, мм^3 / The volume of the tumor node on day 28, mm^3	5465,0 ± 3383,0	933,70 ± 161,70	0,044



a *b* *c* *d*

Рис. 2. Компьютерные томограммы легких мышей линии C57BL/6: *a* — легкие интактного животного (группа 1), *b* — туберкулезный инфильтрат в верхней трети правого легкого (группа 2), *c* — метастатический очаг в нижней трети левого легкого (группа 3), *d* — субтотальная очаговая сливная инфильтрация в легких мыши (группа 4)

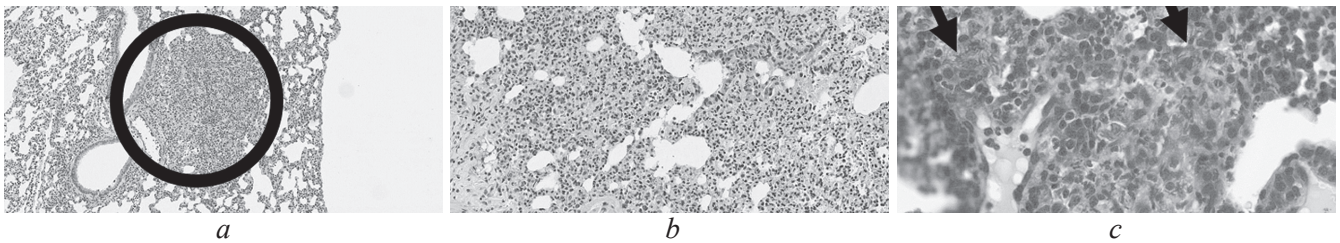
Fig. 2. Computed tomograms of the mice lungs: *a* — the lungs of an intact animal (group 1), *b* — tuberculous infiltration in the upper third of the right lung (group 2), *c* — metastatic focus in the lower third of the left lung (group 3), *d* — subtotal infiltration in the lungs of a mouse (group 4)



a *b*

Рис. 3. Гистологическое исследование опухолевого узла мышей-опухоленосителей, не инфицированных туберкулезом (×200, гематоксилин и эозин): *a* — бедренная кость; *b* — мягкие ткани бедра. Стрелкой показаны опухолевые структуры, звездочкой помечена костномозговая полость

Fig. 3. Histological examination of the tumor node of a tumor-bearing mice not infected with TB (×200, Hematoxylin and eosin): *a* — the femur; *b* — the soft tissue of the thigh. The arrow shows tumor structures, the asterisk marks the bone marrow cavity



a *b* *c*

Рис. 4. Гистологическое исследование ткани легкого мышей-опухоленосителей, зараженных туберкулезом (×200, гематоксилин и эозин): *a* — метастаз опухоли в легкое; *b* — участок продуктивной пневмонии; *c* — фуксин-положительные палочки в макрофагах (указаны стрелками, ×600, по Цилю – Нильсену)

Fig. 4. Histological examination of lung tissue of tumor-bearing mice infected with TB (×200, Hematoxylin and eosin): *a* — tumor metastasis to the lung; *b* — site of productive pneumonia; *c* — fuchsin-positive rods in macrophages (indicated by the arrows, ×600, Zil – Nielsen)

мышечной ткани и зонами инвазии костных пластинок, без признаков проникновения в костномозговую полость (рис. 3).

При исследовании срезов легких (рис. 4) метастазы опухоли были представлены различными по размеру очагами, преимущественно субплеврального расположения. Выявлялись мелкие очаги некроза, преобладал апоптоз. Воспалительный процесс был представлен участками продуктивной пневмонии в центральных зонах легкого и перибронхиально. При окраске методом по Цилю – Нильсену выявлялись фуксин-положительные палочки,

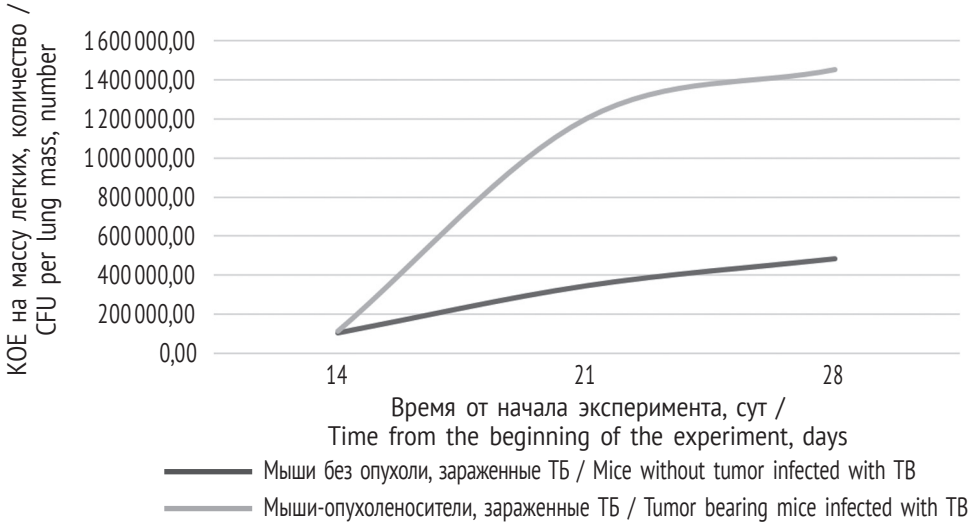


Рис. 5. Динамика микобактериальной нагрузки у зараженных туберкулезом (ТБ) мышей-опухоленосителей и зараженных туберкулезом мышей без опухоли. При сравнении групп животных с помощью критерия Манна – Уитни на 14, 21 и 28-е сутки эксперимента уровень значимости был равен *p* = 0,522, *p* = 0,004 и *p* = 0,011 соответственно

Fig. 5. Dynamics of mycobacterial load (CFU per lung mass) in tumor-bearing mice infected with TB and mice without a tumor infected with TB. When comparing groups of animals using the Mann–Whitney criterion on the 14th, 21st and 28th days of the experiment, the significance level was equal to *p* = 0.522, *p* = 0.004 and *p* = 0.011, respectively

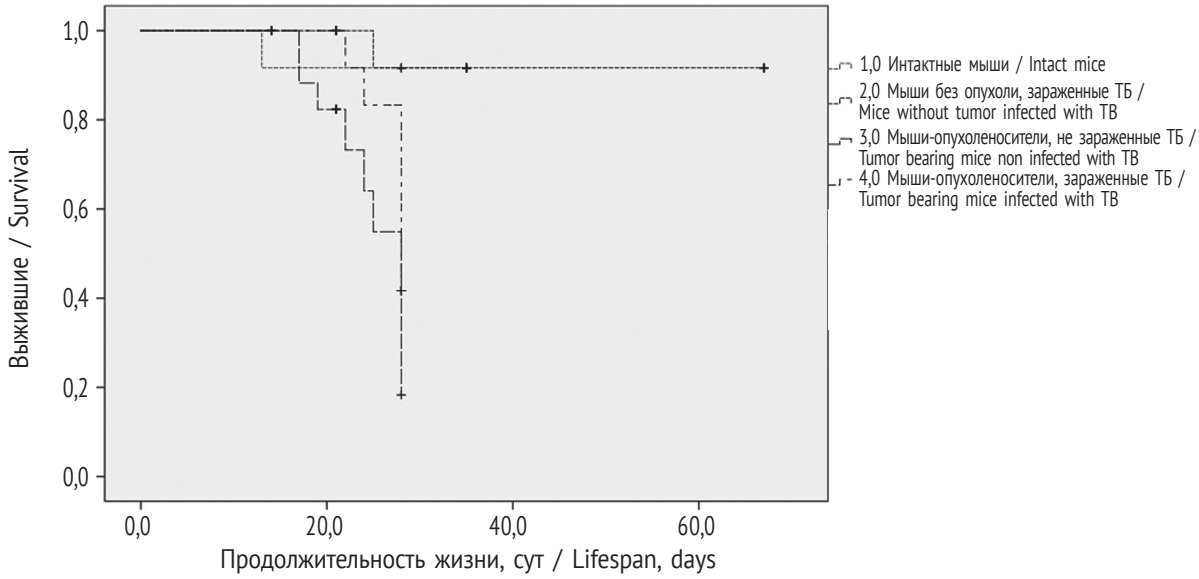


Рис. 6. Выживаемость мышей линии C57BL/6 в четырех исследуемых группах. ТБ — туберкулез

Fig. 6. Survival rate of C57BL/6 mice in four study groups. TB — tuberculosis

локализованные как в очагах некроза, так и в зонах продуктивной пневмонии.

При анализе результатов исследования бактериальной нагрузки в легких МБТ выявлены значимые различия между группой контроля заражения (группа 2) и основной группой 4. Направленность изменений бактериальной нагрузки МБТ в легких, которая является интегральным показателем тяжести течения экспериментальной туберкулезной инфекции, проиллюстрирована на рис. 5.

В основной группе отмечалось более массивное размножение МБТ в легочной ткани, после 21-х суток эксперимента ($p = 0{,}01$).

Общий анализ выживаемости мышей выполнен по методике Каплана – Мейера (рис. 6).

Лучшие показатели выживаемости были достигнуты в группах 1 и 2 (рис. 6). Наибольшая летальность зарегистрирована среди мышей 3-й группы с трансплантированной эпидермоидной карциномой легкого Льюиса (43,5 % против 29,3 % в группе 4

с сочетанной патологией туберкулеза и рака легкого). Значимые различия ($p = 0{,}001$) получены при сравнении выживания в группах мышей-опухоленосителей инфицированных туберкулезом и инфицированных ТБ мышей без опухоли с помощью критерия LogRank (Mantel–Cox). При сравнении выживания в группе 3 и группе 4 (опухоленосители инфицированные и неинфицированные ТБ) достоверных различий выявлено не было ($p > 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные выше результаты исследования демонстрируют возможность создания биологической модели сочетания рака и туберкулеза легких. Залогом успешного результата стало создание условий для одномоментной трансплантации опухолевых клеток и инфицирования лабораторных животных. Изучены факторы, влияющие на течение туберкулеза легких при сочетании со злокачественной опухолью на фоне проведения стандартных схем противоопухолевой терапии.

В нашем исследовании впервые был применен метод КТ для диагностики патологических изменений в легких у инфицированных МБТ животных и животных с трансплантированной опухолью, тогда как известно о его использовании для оценки динамики вирусной пневмонии у мышей [3]. Ранее для этой цели требовалось выведение части животных из эксперимента. Анализ компьютерных томограмм позволил дифференцировать очаговые метастатические и инфильтративно-очаговые воспалительные изменения в легких.

На сегодняшний день существуют различные теории патогенеза сочетания рака и туберкулеза легких. В результате проведенного экспериментального исследования удалось показать меньший размер опухолевого узла в месте первичной трансплантации у инфицированных животных. При этом КОЕ *Mycobacterium tuberculosis* на массу легких было выше в основной группе.

При морфологическом исследовании впервые были описаны изменения в легких мыши C57BL/6 с сочетанной патологией ТБ и рака легкого. В последующих экспериментах необходимо сопоставление морфологической и клинико-рентгенологической картины сочетанной патологии.

Проведенный анализ выживаемости показал, что трансплантация эпидермоидной карциномы легкого Льюиса приводит к большей гибели лабораторных животных, чем животных, инфицированных штаммом *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. По этой причине вероятным доминантным фактором, определяющим выживаемость мышей с сочетанной патологией, становится именно кинетика роста опухоли.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности создания экспериментальной модели сочетанной патологии туберкулеза и рака легкого у мышей. Выявлены особенности течения сочетанной патологии: опухоль эпидермоидной карциномы легкого Льюиса развивается медленнее у инфицированных ТБ животных, чем в группе контроля опухоли; развитие туберкулезного процесса у мышей с опухолью происходит интенсивнее, чем в группе контроля заражения ТБ; наличие опухоли является определяющим фактором в выживании животных с сочетанной патологией. Разработанная экспериментальная модель сочетания ТБ и рака легкого в дальнейшем может быть использована для тестирования схем комплексной полихимиотерапии.

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. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00470). https://rscf.ru/project/22-15-00470/.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-00470). https://rscf.ru/project/22-15-00470/.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Король О.И., и др. Туберкулез у детей и подростков. Санкт-Петербург: Питер, 2005.
2. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Экспериментальные опухоли: Практическое руководство. Санкт-Петербург: Галаника, 2018. 68 с.

3. Гаврилов П.В., Виноградова Т.И., Азаров А.А., и др. Применение компьютерной томографии для мониторирования изменений в легких при тяжелых формах гриппа в эксперименте // Медицинский альянс. 2020. № 4. С. 65–72. DOI: 10.36422/23076348-2020-8-4-65-72
4. Николаев А.В., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Сравнительная этио-эпидемиологическая характеристика туберкулеза и саркоидоза легких: классические и новые представления // Педиатр. 2020. Т. 11, № 5. С. 37–50. DOI: 10.17816/PED11537-50
5. Павлова М.В., Ершова Е.С., Виноградова Т.И., и др. Современные тенденции в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза // Медицинский альянс. 2017. № 4. С. 23–29.
6. Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Павлова М.В., и др. Новые перспективы лечения туберкулеза органов дыхания // Медицинский альянс. 2013. № 2. С. 69–73.
7. Яблонский П.К., Аветисян А.О., Чаусов А.В., и др. Случай успешного хирургического лечения сочетания центрального плоскоклеточного рака легкого с прорастанием в предсердие и активного деструктивного туберкулеза легких с применением аппарата искусственного кровообращения // Медицинский альянс. 2018. № 2. С. 77–84.
8. Engels E.A., Shen M., Chapman R.S., et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China // Int J Cancer. 2009. Vol. 124, No. 5. P. 1183–1187. DOI: 10.1002/ijc.24042
9. Heuvers M.E., Aerts J.G., Hegmans J.P.J.V., et al. History of tuberculosis as an independent prognostic factor for lung cancer survival // Lung Cancer. 2012. Vol. 76, No. 3. P. 452–456. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.12.008
10. Kuo C.-H., Lo C.-Y., Chung F.-T., et al. Concomitant active tuberculosis prolongs survival in non-small cell lung cancer: a study in a tuberculosis-endemic country // PLoS One. 2012. Vol. 7, No. 3. ID e33226. DOI: 10.1371/journal.pone.0033226
11. Yu Y.-H., Liao C.-C., Hsu W.-H., et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study // J Thorac Oncol. 2011. Vol. 6, No. 1. P. 32–37. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181fb4fcc

REFERENCES

1. Vasil'eva EB, Klochkova LV, Korol' OI, et al. *Tuberkulez u detei i podrostkov*. Saint Petersburg: Piter, 2005. (In Russ.)
2. Vershinina SF, Stukov AN. *Ehksperimental'nye opukholi: Prakticheskoe rukovodstvo*. Saint Petersburg: Galanika, 2018. 68 p. (In Russ.)
3. Gavrilov PV, Vinogradova TI, Azarov AA, et al. Radiation and functional diagnostics. *Medical Alliance*. 2020;(4):65–72. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2020-8-4-65-72
4. Nikolaev AV, Utekhin VJ, Churilov LP. Comparative aetio-epidemiological analysis of lung tuberculosis versus sarcoidosis: classical and new concepts. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):37–50. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED11537-50
5. Pavlova MV, Ershova ES, Vinogradova TI, et al. Modern trends in treatment of drug-resistant tuberculosis. *Medical Alliance*. 2017;(4):23–29. (In Russ.)
6. Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Pavlova MV, et al. Novye perspektivy lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya. *Medical Alliance*. 2013;(2):69–73. (In Russ.)
7. Yablonskiy PK, Avetisyan AO, Chausov AV, et al. The case of successful surgical treatment of a combination of central squamous cell lung cancer with invasiveinto the atrium and active destructive pulmonary tuberculosis with the use of an cardiopulmonary bypass. *Medical Alliance*. 2018;(2):77–84. (In Russ.)
8. Engels EA, Shen M, Chapman RS, et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J Cancer*. 2009;124(5):1183–1187. DOI: 10.1002/ijc.24042
9. Heuvers ME, Aerts JG, Hegmans JPJV, et al. History of tuberculosis as an independent prognostic factor for lung cancer survival. *Lung Cancer*. 2012;76(3): 452–456. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.12.008
10. Kuo C-H, Lo C-Y, Chung F-T, et al. Concomitant active tuberculosis prolongs survival in non-small cell lung cancer: a study in a tuberculosis-endemic country. *PLoS One*. 2012;7(3): e33226. DOI: 10.1371/journal.pone.0033226
11. Yu Y-H, Liao C–C, Hsu W-H, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol*. 2011;6(1):32–37. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181fb4fcc

◆ Информация об авторах

**Григорий Геннадьевич Кудряшов* — канд. мед. наук, ст. научн. сотр., Центр торакальной хирургии. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com

◆ Information about the authors

**Grigorii G. Kudriashov* — MD, PhD, Senior Research Associate, Thoracic Surgery Center. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dr.kudriashov.gg@yandex.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Андрей Олегович Нефедов — канд. мед. наук, ст. научн. сотр., Центр торакальной хирургии. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: herurg78@mail.ru

Григорий Викторович Точильников — канд. мед. наук, заведующий лабораторией, научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gr75@mail.ru

Юлия Геннадьевна Змитриченко — мл. научн. сотр., научная лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: zmitrichenko@gmail.com

Юлия Сергеевна Крылова — канд. мед. наук, ст. научн. сотр., Центр молекулярной биомедицины. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: emerald2008@mail.ru

Марине Зауриевна Догонадзе — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: marine-md@mail.ru

Наталья Вячеславовна Заболотных — д-р мед. наук, вед. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: info@spbniif.ru

Марина Евгеньевна Дьякова — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Диляра Салиевна Эсмедляева — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: diljara-e@yandex.ru

Мария Львовна Витовская — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mariavit72@mail.ru

Павел Владимирович Гаврилов — канд. мед. наук, вед. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbniifrentgen@mail.ru

Артем Андреевич Азаров — аспирант. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: azardoc0@gmail.com

Вячеслав Юрьевич Журавлев — канд. мед. наук, вед. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vy.zhuravlev@spbniif.ru

◆ Information about the authors

Andrei O. Nefedov — MD, PhD, Senior Research Associate, Thoracic Surgery Center. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: herurg78@mail.ru

Grigorii V. Tochilnikov — MD, PhD, Head of the Scientific Laboratory of Cancer Chemoprophylaxis and Oncopharmacology. N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gr75@mail.ru

Yuliya G. Zmitrichenko — Junior Research Associate, Scientific Laboratory of Cancer Chemoprophylaxis and Oncopharmacology. N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zmitrichenko@gmail.com

Yuliya S. Krylova — MD, PhD, Senior Research Associate, Center for Molecular Biomedicine. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: emerald2008@mail.ru

Marine Z. Dogonadze — MD, PhD, Senior Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marine-md@mail.ru

Natalia V. Zabolotnyh — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: info@spbniif.ru

Marina E. Dyakova — MD, PhD, Senior Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Dilyara S. Esmedlyaeva — MD, PhD, Senior Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: diljara-e@yandex.ru

Maria L. Vitovskaya — MD, PhD, Senior Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariavit72@mail.ru

Pavel V. Gavrilov — MD, PhD, Leading Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbniifrentgen@mail.ru

Artem A. Azarov — Postgraduate Student. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: azardoc0@gmail.com

Vyacheslav Yu. Zhuravlev — MD, PhD, Leading Research Associate. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vy.zhuravlev@spbniif.ru

◆ Информация об авторах

Татьяна Ивановна Виноградова — д-р мед. наук, гл. научн. сотр. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ti.vinogradova@spbniif.ru

Петр Казимирович Яблонский — д-р мед. наук, директор. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

◆ Information about the authors

Tatiana I. Vinogradova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Project Leader. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ti.vinogradova@spbniif.ru

Piotr K. Yablonskii — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Director. St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13543-50
Научная статья

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛОРОЛЕВОЙ ИДЕНТИЧНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

© Т.С. Горзий, Е.А. Белогурова, Н.П. Денисенко, М.Д. Денисенко, В.И. Николаев
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горзий Т.С., Белогурова Е.А., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д., Николаев В.И. Использование параметров сердечно-сосудистой деятельности для определения полоролевой идентичности человека // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 43–50. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13543-50

Актуальность. Эмоциональный стресс — значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Становится важной донозологическая диагностика данных состояний. Особенности адаптивных реакций во многом обусловлены индивидуальными психологическими характеристиками личности, в том числе гендерной идентичностью.
Цель — определение корреляции функциональных параметров сердечно-сосудистой системы для объективизации психологических критериев классификации гендерной идентичности.
Материалы и методы. У людей с разной полоролевой идентичностью исследовались гемодинамика и вариабельность сердечного ритма. Всего было обследовано 200 волонтеров обоего пола в состоянии психического и физического покоя. Было выбрано 14 параметров сердечно-сосудистой деятельности для построения дискриминантных функций: ударный объем кровотока, минутный объем кровотока, сердечный индекс, ударный индекс, частота сердечных сокращений, среднеквадратичное отклонение интервалов *R–R*, квадратный корень суммы разностей последовательного ряда *R–R*-интервалов, процент интервалов *R–R* при синусовом ритме сердца, которые различаются более чем на 50 мс, индекс вегетативного равновесия, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции, индекс напряжения регуляторных систем, показатель активности регуляторных систем. Полученные показатели и исходные коэффициенты, отражающие вклад каждого параметра в дискриминацию групп, были использованы для расчета дискриминантных функций.
Результаты. Установлено, что графики, отражающие результаты дискриминантного анализа, показали высокую степень точности классификации мужчин (97,6 %) и женщин (96,5 %) по полоролевой идентичности на основании объективных характеристик сердечно-сосудистой деятельности. Показана объективность психологического тестирования с высокой долей вероятности предсказания типа гендерной идентичности на основании анализа данных реографии и ритмокардиографии.
Заключение. Использование объективных характеристик сердечно-сосудистой деятельности, полученных в ходе реографии и ритмокардиографии, позволило с высокой вероятностью предсказать тип гендерной идентичности человека.

Ключевые слова: полоролевая идентичность; адаптация; феминины; маскулины; андрогины; вариабельность сердечного ритма; гемодинамика; дискриминантный анализ; реография; ритмокардиография.

Поступила: 22.08.2022 **Одобрена:** 12.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13543-50
Research Article

USING CARDIOVASCULAR PARAMETERS FOR DETERMINATION OF PERSON'S GENDER IDENTITY

© Taisiya S. Gorziy, Evgeniya A. Belogurova, Nataliya P. Denisenko, Mariya D. Denisenko, Valentin I. Nikolaev

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

For citation: Gorziy TS, Belogurova EA, Denisenko NP, Denisenko MD, Nikolaev VI. Using cardiovascular parameters for determination of person's gender identity. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):43-50. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13543-50

BACKGROUND: Emotional stress is a significant risk factor for the development of cardiovascular diseases. Prenosological diagnostics of these conditions becomes important. The peculiarities of adaptive reactions are largely determined by individual psychological characteristics of an individual, including gender identity.

AIM: Determination of correlation of functional parameters of the cardiovascular system for objectification of psychological criteria for classification of gender identity.

MATERIALS AND METHODS: Hemodynamics and heart rate variability were studied in people with different gender identities. A total of 200 volunteers of both sexes were examined in a state of mental and physical rest. 14 parameters of cardiovascular activity were selected to construct discriminant functions: stroke volume of blood flow, cardiac output, cardiac index, stroke index, heart rate, standard deviation of *R–R* intervals, square root of the mean squared difference of successive *R–R*, percentage of *R–R* intervals with a sinus rhythm of the heart, which differ by more than 50 ms, index of vegetative equilibrium, vegetative rhythm index, indicator of the adequacy of regulatory processes, stress index of regulatory systems, indicator of the activity of regulatory systems. The obtained indicators and initial coefficients reflecting the contribution of each parameter to the discrimination of groups were used to calculate discriminant functions.

RESULTS: It was found that the graphs reflecting the results of discriminant analysis showed a high degree of accuracy in classifying men (97.6%) and women (96.5%) by gender identity based on objective characteristics of cardiovascular activity. The objectivity of psychological testing with a high probability of predicting the type of gender identity based on the analysis of rheography and rhythmocardiography data is shown.

CONCLUSIONS: The use of objective characteristics of cardiovascular activity obtained during rheography and rhythmocardiography made it possible to predict the type of a person's gender identity with high probability.

Keywords: gender identity; adaptation; feminines; masculines; androgynes; heart rate variability; hemodynamics; discriminant analysis; rheography; rhythmocardiography.

Received: 22.08.2022 **Revised:** 12.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

В развивающихся и развитых странах наиболее значимым модифицируемым фактором риска кардиологических форм психосоматической патологии является эмоциональный стресс [2, 5]. Ряд исследований показывает, что на ранних стадиях гипертонической болезни уменьшение интенсивности этого важнейшего фактора риска позволяет полностью нормализовать артериальное давление без использования медикаментозной терапии [3, 6].

Длительное воздействие эмоциональных стрессоров может приводить к перенапряжению и даже истощению систем регуляции адаптивных реакций, после чего следует болезнь. В современной экспериментальной и клинической медицине существуют методы оценки сложных функциональных систем регуляции. Ритмокардиография и реография позволяют изучить состояние не только регуляторных, но и эффекторных систем в условиях стресса [1].

Развитие стресса как неспецифической адаптивной реакции тесно связано с индивидуальными психологическими свойствами человека, например, с одной из базовых характеристик личности — полоролевой идентичностью [4]. Учитывая стремительно меняющиеся метаморфозы в психологической гендерности человечества в условиях постоянно увеличивающегося числа стрессоров, предполагается, что различные типы полоролевой идентичности влияют как на адаптивные, так и на дизадаптивные процессы в организме [4, 7–9]. В соответствии с этим может возникать необходимость определения полоролевой идентичности не только у здоровых лиц, но и при верификации предпатологических состояний.

В условиях дефицита времени у специалиста здравоохранения не всегда имеется возможность проводить психологическое тестирование для определения гендерной идентичности. Возникает необходимость в объективизации и модернизации обследования лиц с разной полоролевой идентичностью при проведении донозологической диагностики болезней адаптации.

Цель — определение корреляции функциональных параметров сердечно-сосудистой системы для объективизации психологических критериев классификации гендерной идентичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 200 волонтеров в возрасте от 19 до 26 лет, среди них — 138 женщин и 62 мужчины. Проводили психологическое тестирование респондентов с целью определения полоролевой идентичности (опросник С.Л. Бем). Оценивали регуляцию и функцию сердечно-сосудистой системы с помощью реографии и ритмокардиографии (реоанализатор «Диамант» и пакеты прикладных программ). Исследования проводились в межсессионный период в условиях физического и психического покоя. Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических (Уилкоксона – Уайта, Шапиро – Уилкса) методов, а также канонического дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые волонтеры были разделены на 2 группы по биологическому полу: 1-ю группу составили 62 мужчины, 2-ю группу — 138 женщин. В каждой группе было выделено по 3 подгруппы в соответствии с полоролевой идентичностью респондентов: подгруппы 1а (15 человек) и 2а (17 человек) составили мужчины и женщины с преобладанием маскулинных свойств личности, 1б и 2б — андрогинных (35 и 75 человек соответственно), 1в и 2в — фемининных (11 и 47 человек соответственно).

Основной задачей исследования была разработка правила, которое позволило бы предсказать типы гендерной идентичности на основе результатов объективного обследования сердечно-сосудистой системы с помощью реографии и ритмокардиографии. С этой целью проводился канонический дискриминантый анализ, находящий число осей дискриминантных функций f (в нашем исследовании их по три у каждого пола). Дискриминантные функции — это линейные комбинации предикторных переменных с исходными коэффициентами (b_i), отражающими вклад каждой переменной в дискриминацию групп (1).

$$\left.\begin{aligned} f_1 &= b_1^{(1)} \cdot x_1 + b_2^{(1)} \cdot x_2 + \ldots b_i^{(1)} \cdot x_i + \ldots + b_n^{(1)} \cdot x_n \\ f_2 &= b_1^{(2)} \cdot x_1 + b_2^{(2)} \cdot x_2 + \ldots b_i^{(2)} \cdot x_i + \ldots + b_n^{(2)} \cdot x_n \end{aligned}\right\} (1)$$

где f_1 и f_2 — канонические дискриминантные функции; x_i — значения переменных; b_i — исходные коэффициенты дискриминантных функций; $i = 1, 2, \ldots n$; n — количество переменных в модели.

Предсказательными переменными являлись основные показатели гемодинамики и вариабельности сердечного ритма: ударный объем кровотока, минутный объем кровотока, сердечный индекс, ударный индекс, коэффициент интегральной тоничности, частота сердечных сокращений, среднеквадратичное отклонение интервалов *R–R*, процент интервалов *R–R* при синусовом ритме сердца, которые различаются более чем на 50 мс (pNN50), индекс

вегетативного равновесия, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции, индекс напряжения регуляторных систем, показатель активности регуляторных систем. Значения основных гемодинамических параметров и показатели вариабельности сердечного ритма у лиц с разной гендерной идентичностью представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Показатели гемодинамики и вариабельности сердечного ритма у лиц с разной полоролевой идентичностью, *Me* [Q_1; Q_2]
Parameters of hemodynamics and heart rate variability in individuals with different gender identity, *Me* [Q_1; Q_2]

Гемодинамический показатель / Hemodynamic parameter	1-я группа / The 1st group			2-я группа / The 2nd group		
	подгруппа 1а / subgroup 1a	подгруппа 1б / subgroup 1b	подгруппа 1в / subgroup 1c	подгруппа 2а / subgroup 2a	подгруппа 2б / subgroup 2b	подгруппа 2в / subgroup 2c
Ударный объем кровотока, мл / Stroke Volume, ml	82,5 [78,4; 88,3]	72,6 [53,5; 80,8]	98,0 [88,0; 99,0]	48,5 [40,9; 55,5]	20,7 [29,6; 22,4]	68,2 [58,7; 84,7]
Минутный объем кровотока, л/мин / Minute Blood Volume, l/min	4,76 [4,52; 5,33]	4,31 [3,87; 5,23]	5,74 [5,63; 6,07]*	3,85 [3,12; 5,09]	3,42 [2,17; 3,70]	5,04 [3,96; 6,16]*
Ударный индекс, мл/м^2 / Stroke Index, ml/m^2	43,4 [40,2; 49,9]	44,2 [36,1; 51,2]	57,9 [55,1; 58,4]*	42,9 [35,4; 46,4]	35,9 [23,8; 45,8]*	48,4 [43,4; 56,6]*
Сердечный индекс, л/м^2 / Systolic index, l/m^2	2,72 [2,52; 2,83]	2,93 [2,16; 3,36]	3,45 [3,38; 3,46]*	2,68 [2,22; 3,54]	1,80 [0,65; 2,03]*	3,24 [2,69; 3,97]*
Частота сердечных сокращений, уд./мин / Heart Rate, b/min	61 [57; 66]	67 [58; 73]	61 [59; 62]	71 [67; 73]*	58 [51; 61]	68 [65; 75]
Коэффициент интегральной тоничности, у.е. / Coefficient of Integral Tonicity, c.u.	80,4 [80,1; 82,2]	83,7 [81,7; 87,9]	79,6 [76,8; 82,0]*	76,0 [74,3; 78,0]*	84,3 [82,3; 85,7]	80,1 [77,7; 83,1]
Среднеквадратичное отклонение интервалов *R–R*, мс / Standard Deviation of *R–R* Intervals, ms	46 [37; 49]*	60 [54; 71]	64 [58; 90]	61 [40; 69]	92 [73; 103]*	48 [40; 59]
Процент интервалов *R–R* при синусовом ритме сердца (pNN50), % / Proportion of NN50 Divided by the Total Number of *R–R* Intervals (pNN50)	22,22 [13,78; 36,07]	30,86 [26,86; 38,49]*	25,41 [24,99; 27,11]	32,75 [17,06; 47,95]	41,68 [33,64; 46,64]*	29,56 [22,13; 34,62]
Индекс вегетативного равновесия, у.е. / Index of Vegetative Equilibrium, c.u.	174 [169; 295]*	81 [75; 115]	70 [57; 128]	140 [112; 165]	144 [129; 158]	130 [114; 155]
Вегетативный показатель ритма, у.е. / Vegetative Rhythm Parameter, c.u.	5,80 [5,27; 6,67]*	3,50 [3,10; 3,92]	2,74 [1,80; 3,54]	4,17 [3,44; 6,62]	3,69 [2,68; 4,45]*	4,89 [3,61; 6,22]
Показатель адекватности процессов регуляции, у.е. / Indicator of Adequacy of Regulation Processes, c.u.	46 [45; 48]	28 [26; 32]*	34 [32; 35]	42 [38; 50]	38 [33; 49]	44 [35; 54]
Индекс напряжения регуляторных систем, у.е. / Tension Index, c.u.	113 [102; 147]*	55 [43; 59]	62 [54; 64]	92 [72; 122]	85 [67; 98]	77 [58; 118]*
Показатель активности регуляторных систем, у.е. / Indicator of Activity of Regulatory Systems, c.u.	4 [3; 5]	4 [3; 6]	2 [2; 4]*	4 [4; 5]	4 [4; 6]	4 [3; 4]

* Межгрупповые достоверные различия, $p < 0,05$. * Significant intergroup differences, $p < 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Исходные коэффициенты дискриминантных функций
Initial coefficients of discriminant functions

Показатель / Parameter	Мужчины / Men		Женщины / Women	
	f_1	f_2	f_1	f_2
Ударный объем кровотока, мл / Stroke Volume, ml	0,038705	–0,04126	–0,00943	–0,08849
Минутный объем кровотока, л/мин / Minute Blood Volume, l/min	–0,402718	0,15420	0,22906	0,80965
Ударный индекс, мл/м² / Stroke Index, ml/m²	0,063133	0,01999	–0,07492	0,07406
Сердечный индекс, л/м² / Systolic index, l/m²	0,195742	1,04065	0,03099	–0,76200
Частота сердечных сокращений, уд./мин / Heart Rate, b/min	–0,068752	0,03339	–0,05029	–0,02939
Коэффициент интегральной тоничности, у.е. / Coefficient of Integral Tonicity, c.u.	–0,039347	0,07787	0,03360	–0,23453
Среднеквадратичное отклонение интервалов *R–R*, мс / Standard Deviation of *R–R* Intervals, ms, ms	0,031418	0,00095	0,01833	0,01171
Процент интервалов *R–R* при синусовом ритме сердца (pNN50), % / pNN50	0,004745	0,02422	0,04856	–0,05099
Индекс вегетативного равновесия, у.е. / Index of Vegetative Equilibrium, c.u.	–0,094087	–0,00005	–0,03764	0,04945
Вегетативный показатель ритма, у.е. / Vegetative Rhythm Parameter, c.u.	–0,008322	–0,00740	0,00596	–0,00662
Показатель адекватности процессов регуляции, у.е. / Indicator of Adequacy of Regulation Processes, c.u.	0,046016	–0,75068	–0,02957	–0,30607
Индекс напряжения регуляторных систем, у.е. / Tension Index, c.u.	0,057609	–0,04943	0,00773	–0,01497
Показатель активности регуляторных систем, у.е. / Indicator of Activity of Regulatory Systems, c.u.	0,000970	0,03230	0,00705	0,02489
Константа / Constant	6,187920	–7,78755	–3,00580	22,84000

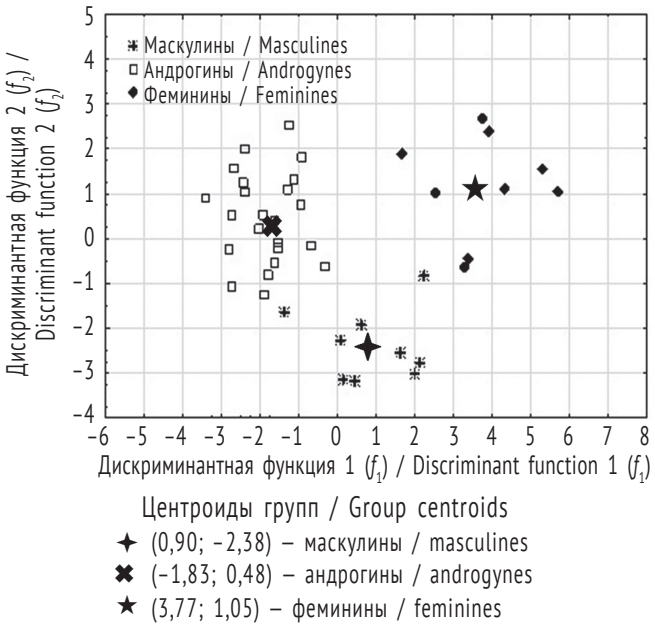


Рис. 1. Распределение мужчин с разной полоролевой идентичностью на плоскости дискриминантных функций
Fig. 1. Distribution of men with different gender identity on the plane of discriminant functions

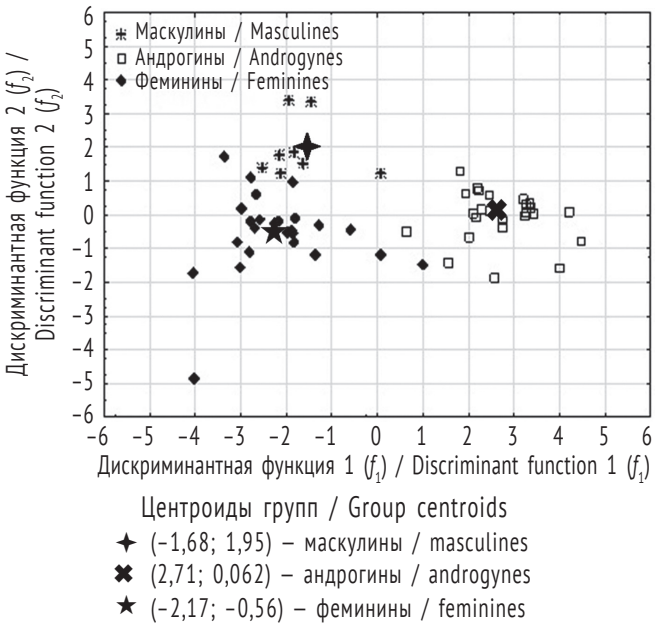


Рис. 2. Распределение женщин с разной полоролевой идентичностью на плоскости дискриминантных функций
Fig. 2. Distribution of women with different gender identity on the plane of discriminant functions

Исходные коэффициенты всех вышеперечисленных предикторов представлены в табл. 2.

При подставлении показателей из табл. 1 и исходных коэффициентов из табл. 2 в формулу (1) были построены две канонические дискриминантные функции: f_1 и f_2. Полученные функции использовались как координаты и были нанесены на плоскость с осями f_1 и f_2 (рис. 1, 2).

Таблица 3 / Table 3

Результаты классификации мужчин по полоролевой идентичности на основании параметров гемодинамики и вариабельности сердечного ритма

Results of classification of men by gender identity based on hemodynamic parameters and heart rate variability

Группа по выборке / Sample group	Точность, % / Accuracy, %	Предсказано по модели / Approximated by model			Всего / Total
		маскулины / masculines	андрогины / androgynes	феминины / feminines	
Маскулины / Masculines	88,9	8	1	0	9
Андрогины / Androgynes	100,0	0	23	0	23
Феминины / Feminines	100,0	0	0	9	9
Итого / Total	97,6	8	24	9	41

Таблица 4 / Table 4

Результаты классификации женщин по полоролевой идентичности на основании параметров гемодинамики и вариабельности сердечного ритма

Results of classification of women by gender identity based on hemodynamic parameters and heart rate variability

Группа по выборке / Sample group	Точность, % / Accuracy, %	Предсказано по модели / Approximated by model			Всего / Total
		маскулины / masculines	андрогины / androgynes	феминины / feminines	
Маскулины / Masculines	100,0	8	0	0	8
Андрогины / Androgynes	100,0	0	25	0	25
Феминины / Feminines	92,0	1	1	23	25
Итого / Total	96,5	9	26	23	58

На рис. 1 продемонстрировано, что точки, соответствующие разным видам гендерной идентичности, не пересекаются и распределены по группам, что отражает высокую точность классификации (табл. 3) в соответствии с вычисленными каноническими дискриминантными функциями.

Аналогичные результаты наблюдались при классификации женщин по полоролевой идентичности на основании объективных характеристик сердечно-сосудистой системы (рис. 2).

На рис. 2 также отмечается «компактность» и низкая степень пересечений объектов женского пола разных групп, что свидетельствует о высокой точности классификации (табл. 4).

Полученные результаты показали, что использование сочетания основных параметров гемодинамики и вариабельности сердечного ритма в качестве предикторов при выполнении дискриминантного анализа обеспечило высокую точность при классификации мужчин и женщин на группы по полоролевой идентичности. Данный факт позволил объективизировать данные, полученные в ходе психологического тестирования лиц, для определения гендерной идентичности. Более того, использование канонического дискриминантного анализа при проведении реографии и ритмокардиографии в условиях покоя позволит с высокой степенью вероятности предсказать тип полоролевой идентичности участника эксперимента. Знание этих обстоятельств позволит профилактировать возможные дизадаптивные расстройства у лиц с учетом их гендерной идентичности.

ВЫВОДЫ

1. Использование предложенного комплекса анализа параметров сердечно-сосудистой деятельности, полученных при выполнении реографии и ритмокардиографии, обладает высокими предикторными возможностями при классификации мужчин и женщин по полоролевой идентичности.
2. Дискриминантный анализ 14 выбранных показателей гемодинамики и вариабельности сердечного ритма позволяет с высокой точностью классифицировать мужчин (97,6 %) и женщин (96,5 %) на группы по гендерной идентичности.
3. Результаты дискриминантного анализа параметров, полученных при исследовании сердечно-сосудистой системы, позволяют объективизировать данные психологического тестирования по определению полоролевой идентичности людей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. 2004. № 1. С. 54–64.
2. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики // Вестник Росздравнадзора. 2018. № 5. С. 12–18.
3. Нарметова Ю.К. Особенности психокоррекционного подхода при психосоматических заболеваниях (на примере ишемической болезни сердца) // Gospodarka i Innowacje. 2022. Т. 21. С. 258–261.
4. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Белогурова Е.А., и др. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы при эмоциональном стрессе в зависимости от маскулинно-фемининных свойств личности // Педиатр. 2018. Т. 9, № 6. С. 51–56. DOI: 10.17816/PED9651-56
5. Чешик И.А., Шаршакова Т.М. Эпидемиология наиболее распространенных факторов риска, влияющих на развитие болезней системы кровообращения, и их вклад в смертность мужского населения трудоспособного возраста // Проблемы здоровья и экологии. 2018. № 1. С. 8–15. DOI: 10.51523/2708-6011.2018-15-1-2
6. Энбрехт М.О., Терехов Е.А. Психосоматический портрет больного гипертонической болезнью // Scientist. 2021. № 3. С. 6–9.
7. Bem S.L. Gender schema theory: A cognitive account of sex typing // Psychol Rev. 1981. Vol. 88, No. 4. P. 354–364. DOI: 10.1037/0033-295X.88.4.354
8. Bey G.S., Ulbricht C.M., Person S.D. Theories for race and gender differences in management of social identity-related stressors: A systematic review // J Racial Ethn Health Disparities. 2019. Vol. 6, No. 1. P. 117–132. DOI: 10.1007/s40615-018-0507-9
9. Faizan R., Nair S.L., ul Haque A. The effectiveness of feminine and masculine leadership styles in relation to contrasting gender's performances // Pol J Manag Stud. 2018. Vol. 17, No. 1. P. 78–92. DOI: 10.17512/pjms.2018.17.1.07

REFERENCES

1. Baevskii RM. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma: istoriya i filosofiya, teoriya i praktika. *Klinicheskaya informatika i telemeditsina*. 2004;(1):54–64. (In Russ.)
2. Boytsov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and directions of prevention. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;(5):12–18. (In Russ.)
3. Narmetova YuK. Osobennosti psikhokorrektsionnogo podkhoda pri psikhosomaticheskikh zabolevaniyakh (na primere ishemicheskoi bolezni serdtsa). *Gospodarka i Innowacje*. 2022;21:258–261. (In Russ.)
4. Nikolaev VI, Denisenko NP, Belogurova EA, et al. Features of cardiovascular system functioning under emotional stress in dependence of maskuline-feminine personality traits. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):51–56. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED9651-56
5. Cheshik IA, Sharshakova TM. Epidemiology of the most common risk factors causing the development of blood circulation diseases and their contribution to mortality of male able-bodied population. *Health and Ecology Issues*. 2018;(1):8–15. (In Russ.) DOI: 10.51523/2708-6011.2018-15-1-2
6. Enbrecht MO, Terekhov EA. Psychosomatic portrait of a hypertensive patient. *Scientist*. 2021;(3):6–9. (In Russ.)
7. Bem SL. Gender schema theory: A cognitive account of sex typing. *Psychol Rev*. 1981;88(4):354–364. DOI: 10.1037/0033-295X.88.4.354
8. Bey GS, Ulbricht CM, Person SD. Theories for race and gender differences in management of social identity-related stressors: A systematic review. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2019;6(1):117–132. DOI: 10.1007/s40615-018-0507-9
9. Faizan R, Nair SL, ul Haque A. The effectiveness of feminine and masculine leadership styles in relation to contrasting gender's performances. *Pol J Manag Stud*. 2018;17(1):78–92. DOI: 10.17512/pjms.2018.17.1.07

◆ Информация об авторах

**Таисия Сергеевна Горзий* — ассистент, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gortas@mail.ru

Евгения Алексеевна Белогурова — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Evgeniya.Belogurova@szgmu.ru

Наталия Петровна Денисенко — д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Nataliya.Denisenko@szgmu.ru

Мария Дмитриевна Денисенко — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Mariya.Denisenko@szgmu.ru

Валентин Иванович Николаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Valentin.Nikolaev@szgmu.ru

◆ Information about the authors

**Taisiya S. Gorziy* — Assistant Professor, Department of Pathophysiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gortas@mail.ru

Evgeniya A. Belogurova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Evgeniya.Belogurova@szgmu.ru

Nataliya P. Denisenko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Nataliya.Denisenko@szgmu.ru

Mariya D. Denisenko — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Mariya.Denisenko@szgmu.ru

Valentin I. Nikolaev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pathophysiology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Valentin.Nikolaev@szgmu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13551-60
Научная статья

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ И КИНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ЭЛЕМЕНТАМ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ СТРОМЫ И ИЗОТОПА ЛЮТЕЦИЯ 177

© А.П. Трашков [1, 2], Т.Д. Гаглоева [1, 2], А.И. Будько [1], О.И. Тимаева [2], М.Ю. Копаева [2], А.Б. Черепов [2], Н.В. Цыган [1, 3], А.А. Станжевский [1, 4], А.Г. Васильев [5], М.А. Пахомова [5], Д.Н. Майстренко [4], К.А. Сергунова [2], Д.С. Сысоев [4], С.В. Шатик [4], Д.О. Антуганов [4], А.Л. Коневега [1, 2]

[1] Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., г. Гатчина, Россия;
[2] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;
[3] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия;
[5] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Трашков А.П., Гаглоева Т.Д., Будько А.И., Тимаева О.И., Копаева М.Ю., Черепов А.Б., Цыган Н.В., Станжевский А.А., Васильев А.Г., Пахомова М.А., Майстренко Д.Н., Сергунова К.А., Сысоев Д.С., Шатик С.В., Антуганов Д.О., Коневега А.Л. Исследование биораспределения и кинетических характеристик радиофармацевтического лекарственного препарата на основе биспецифических антител к элементам опухоль-ассоциированной стромы и изотопа лютеция 177 // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 51–60. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13551-60

Проведены работы по изучению биораспределения и кинетических характеристик потенциального таргетного биспецифического радиофармацевтического лекарственного препарата для лечения злокачественных новообразований различного гистологического типа и локализации с экспрессией мембранного гликопротеина 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) и мембранного протеина, рецептора группы фактора некроза опухоли (glucocorticoid Induced Tumor Necrosis Factor Receptor) — ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR.

В результате исследования была воспроизведена модель канцерогенеза: аденокарцинома толстой кишки мышей (АКАТОЛ) с экспрессией зеленого флуоресцентного белка (eGFP) — CT26 EGFP и дополнительной экспрессией CTLA4 и GITR путем прямой субкутанной трансплантации клеток новообразования мышам линии BALB/c.

Было показано удовлетворительное накопление в области роста экспериментальной опухоли при проведении прямой радиометрии и быстрое выведение из организма подопытных животных, преимущественно через мочевыделительную систему.

Результаты исследования могут быть внедрены в практику научной работы по разработке лекарственных средств и являются основанием для проведения расширенного углубленного исследования и оценки механизмов таргетного действия исследуемых радиофармацевтических лекарственных препаратов.

Ключевые слова: биспецифическое антитело к CTLA4 и GITR с радионуклидом ^{177}Lu; экспериментальные исследования; кинетическая характеристика препарата; биораспределение; опухоль; мыши; внутривенное введение.

Поступила: 24.08.2022 **Одобрена:** 12.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13551-60
Research Article

BIODISTRIBUTION AND KINETIC CHARACTERS OF RADIOPHARMACEUTICAL MEDICATION BASED ON BIOSPECIFIC ANTIBODIES TO TUMOR-ASSOCIATED STROMA ELEMENTS AND ^{177}LUTCIUM

© Alexander P. Trashkov [1, 2], Tamara D. Gagloeva [1, 2], Alexander I. Budko [1], Olyesya I. Timaeva [2], Marina Yu. Kopaeva [2], Anton B. Cherepov [2], Nikolay V. Tsygan [1, 2], Andrei A. Stanzhevsky [1, 4], Andrey G. Vasiliev [5], Mariya A. Pahomova [5], Dmitri N. Maistrenko [4], Christina A. Sergunova [2], Dmitri S. Sysoev [4], Sergei V. Shatic [4], Dmitri O. Antuganov [4], Andrei L. Konevega [1, 2]

[1] B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of National Research Centre "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia;

[2] National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;

[3] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

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

[5] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Trashkov AP, Gagloeva TD, Budko AI, Timaeva OI, Kopaeva MYu, Cherepov AB, Tsygan NV, Stanzhevsky AA, Vasiliev AG, Pahomova MA, Maistrenko DN, Sergunova CA, Sysoev DS, Shatic SV, Antuganov DO, Konevega AL. Biodistribution and kinetic characters of radiopharmaceutical medication based on biospecific antibodies to tumor-associated stroma elements and ^{177}lutcium. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):51-60. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13551-60

Biodistribution and kinetics were studied of potentially target biospecific radiopharmaceutical medication for the treatment of malignant tumors of various histologic type and location with expression of cytotoxic T-lymphocyte membrane associated glycoprotein 4 and glucocorticoid Induced Tumor Necrosis Factor Receptor) — ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR. Colorectal cancer experimental model has been successfully reproduced by means of murine large intestine experimental adenocarcinoma cells (AKATOL) CT26 EGFR) direct transplantation. The model was characteristic of moderate growth rate and practically complete absence of metastatic spread. Immunohistochemical assay of tumor tissue has revealed satisfactory expression level of target antigens for the medication under study, i.e. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) as well as membrane receptor of tumor necrosis factor group (GITR). This medication ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR has been shown to store in the tumor tissue. Its major pathways out of the organism were through urinary system. On the other hand, the medication has also been demonstrated to store in non-target tissues, namely: kidneys, liver, large intestine. The results of this study may be used in preclinical studies of medications and serve as a basis for broader studies of ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR and its safety.

Keywords: ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR; experimental studies; medication's kinetic character; biodistribution; tumor; mice; intravenous injection.

Received: 24.08.2022 **Revised:** 12.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на значительные усилия в области организации оказания медицинской помощи пациентам, широкое внедрение диспансеризации, разработку новых, информативных методов и комбинированных подходов к диагностике опухолевого процесса, внедрение высокотехнологичных методов в онкохирургии и лучевой терапии злокачественных новообразований, а также создание инновационных противоопухолевых препаратов, в том числе высокоселективно воздействующих на специфические мишени опухолевых клеток, значительного качественного прорыва в лечении онкологических заболеваний по большинству направлений не произошло, и удельный вес онкологической патологии в общей структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения остается стабильно высоким [5].

Одним из главных факторов, определяющих наблюдаемую диспропорцию между предпринимаемыми усилиями и результатами терапии злокачественных новообразований, является недостаточное понимание патогенеза заболевания и, в частности, роли микроокружения в развитии опухолей, изменений их инвазивного и метастатического потенциалов, уклонения от действия элиминирующих факторов защитных систем организма [2, 3, 14] или быструю и качественную репарацию нанесенных повреждений и формирование феномена множественной лекарственной устойчивости [1]. Основу микроокружения опухоли, так называемой опухоль-ассоциированной стромы, составляют различные типы клеточных популяций соединительной ткани, кровеносные сосуды и клетки иммунной системы, «рекрутированные» опухолевыми клетками за счет изменения цитокиновой регуляции, прежде всего макрофаги и другие клетки иммунной системы [9, 15]. Работа этих клеток создает необходимые условия для оптимальной метаболической, инвазивной и пролиферативной активности опухолевых клеток. При этом ассоциированные с опухолью клетки полностью или частично не способны выполнять свои основные физиологические функции и имеют отличный от неассоциированных с опухолевым процессом групп клеток качественный и количественный набор продуцируемых соединений и иной уровень экспрессии рецепторов на своей поверхности [10, 12–14].

Подобные фенотипические особенности элементов опухоль-ассоциированной стромы делают их перспективной целью для разработки таргетных соединений различного типа, в том числе радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) для направленного радиационного воздействия на микроокружение новообразования с целью ингибирования работы всей системы жизнеобеспечения опухоли, а также прямого поражения трансформированных клеток. Это направление радиофармакологии относительно молодое с высокими перспективами дальнейшего развития, особенно при терапии опухолей, обладающих множественной лекарственной устойчивостью к традиционным способам лечения.

Наше исследование посвящено ключевому разделу фармацевтической разработки противоопухолевого РФЛП, селективно связывающегося одновременно с двумя консервативными мишенями микроокружения опухоли, — экспериментальной оценке распределения препарата в организме животного и его кинетических особенностей (накопление в нецелевых органах, пути выведения из организма и динамика выведения).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования — радиофармацевтический лекарственный препарат на основе радионуклида ^{177}Lu и биспецифических антител к мембранному гликопротеину 4, ассоциированному с цитотоксическими Т-лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4; CTLA4) и мембранному протеину, рецептору группы фактора некроза опухоли [glucocorticoid Induced Tumor Necrosis Factor Receptor (GITR или TNFRSF18)] — ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR. Состав РФЛП приведен в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Состав активных и вспомогательных компонентов радиофармацевтического лекарственного препарата ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR (на мл)

Composition of active and accessory components in radiopharmacalogical medication ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR (per ml)

Показатель / Parameter	Состав / Composition
Активные компоненты / Active components	^{177}Lu — не менее 1,5 МБк; таргетный носитель — антитело — 0,1 мг / ^{177}Lu — at least 1.5 MBq; target carrier — antibody — 0,1 mg
Вспомогательные компоненты / Accessory components	Натрия хлорид — 9 мг / Sodium Chloride — 9 mg Гентизинат натрия — 5 мг / Sodium Hensionate — 5 mg Вода для инъекций до 1 мл / Water for injections up to 1 ml

В качестве вещества-растворителя использовали 0,9 % раствор натрия хлорида (ООО «Гематек», Россия). Серия: 21250421.

Исследование проводили на 30 самцах лабораторных мышей линии BALB/c, полученных из специализированного питомника Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Подопытные животные находились на карантине в течение 14 сут с целью исключения из эксперимента животных с соматической и/или инфекционной патологией. На всем протяжении исследования ежедневно производился осмотр животных с оценкой их состояния: поведение, аппетит, масса тела, состояние шерсти, активность.

Содержание мышей соответствовало общепринятым правилам обращения с лабораторными животными в ходе научных экспериментов [4]. Ограничения в питании и питьевом режиме не вводились. Выведение животных из эксперимента осуществлялось путем введения высоких доз наркоза (Золетил, инъекционно). Все планируемые процедуры и манипуляции с использованием животных были предварительно согласованы с Комиссией по биоэтике НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, и было получено положительное заключение (№ 04/1-КПБ-21 от 16 апреля 2021 г.).

Для моделирования злокачественного заболевания использовали клон экспериментальной аденокарциномы толстой кишки мышей (CT26 EGFR) из коллекции опухолевого материала НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ. Используемая модель опухолевого процесса является эквивалентной онкологическому заболеванию человека — колоректальному раку — и характеризуется высокой вероятностью успешной трансплантации, удовлетворительными темпами роста первичного опухолевого узла и умеренной активацией иммунной системы организма животного. Опухоль успешно используется в экспериментах по изучению механизмов канцерогенеза и доклиническому исследованию эффективности и безопасности противоопухолевых и антиметастатических лекарственных препаратов различных фармакологических групп [6–8, 11, 16, 17].

Опухолевые клетки CT26 EGFR вводили подопытным животным при помощи шприца в объеме 10^6 кл./мышь, субкутанно в подкожную клетчатку в области перехода правого бока на нижнюю конечность. В основную серию эксперимента были взяты образцы опухолевой ткани от мышей-доноров со второго пассажа, после верификации гистологического типа опухоли. Для этого при помощи иммуногистохимического обследования с применением коммерческих наборов антител было оценено наличие в опухолевой ткани специфических антигенов-мишеней для действия исследуемых радиофармацевтических препаратов. В тканях используемой модели опухолевого процесса был верифицирован удовлетворительный уровень экспрессии целевых антигенов.

С учетом цели исследования была сформирована только одна экспериментальная группа животных, у которых воспроизводили опухолевый процесс и изучали характер и динамику распределения тестируемого препарата в различных органах и тканях. В ходе предварительных исследований оценивали гистологический тип и особенности роста экспериментального новообразования с использованием 10 мышей по следующим показателям:

- длительность латентного периода развития трансплантированной опухоли (сутки до появления первичного опухолевого узла; пальпаторно);
- динамика роста опухолевого узла (мм^3);
- средняя продолжительность жизни (сутки).

Тестируемый препарат разводили до нужного объема 0,9 % раствором натрия хлорида (доза, введенная животным, составляла 0,5 МБк/мышь) и вводили мышам в хвостовую вену. Этот путь как планируемый способ применения препарата в клинической практике позволяет получить объективные данные о его распределении в организме.

Оценку биораспределения и кинетических характеристик ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR производили общепринятым способом прямой радиометрии с использованием жидкостного сцинтилляционного радиометра TRI-CARB5110 TR. Анализ производился путем прямого определения содержания и относительного сравнения распределения радиофармацевтического лекарственного препарата в различных органах животных.

Изучалось распределение тестируемого препарата в следующих органах и тканях: кровь, сердце, легкие с трахеей, тимус, печень, поджелудочная железа, селезенка, мочевой пузырь, почки, надпочечники, предстательная железа, головной мозг, глаза, семенники, язык, пищевод, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, костный мозг, первичный опухолевый узел и фрагмент хвоста с местом введения (±5 мм от места инъекции).

Оценка производилась в четырех контрольных точках исследования — через 4–24 и 48–120 ч после введения РФЛП. С учетом пилотного характера эксперимента и данных о периоде полураспада радионуклида в препарате, при изучении его биораспределения и кинетических характеристик оценивались данные, полученные от 5 особей мышей в каждой контрольной точке.

Биологический материал для анализа забирали в контрольных точках исследования в условиях общего наркоза (инъекционный золетиловый наркоз, внутримышечно) при полной аутопсии животного. Отбору органов и тканей животного предшествовало взятие крови, которое производилось в объеме 0,8–0,9 мл в одноразовые шприцевые системы с антикоагулянтом (ЭДТА) мануальным методом путем пункции камер сердца животного, без предварительного ограничения доступа животных к корму и воде. После окончания процедуры взятия крови животное подвергалось эвтаназии путем получения дополнительной дозы наркоза; факт гибели животного дополнительно подтверждался разрушением структур центральной нервной системы. Органы и ткани были взвешены, размещены в стерильных пробирках и подвергнуты радиологическому анализу.

Математический анализ полученных результатов производился при помощи пакета программ *SPSS* Statistics. Данные приведены в виде медианы (*Me*), квартилей [Q_1; Q_3] и 95 % доверительного интервала. Проверку характера распределения данных проводили по критерию Колмогорова – Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок производилось при помощи *U*-критерия Манна – Уитни, так как распределение вариант в выборочных совокупностях было отличным от нормального. Взаимосвязь оцениваемых показателей анализировали при помощи двустороннего критерия корреляции Пирсона (*r*). Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Субкутанная трансплантация злокачественных клеток CT26 EGFR мышам линии BALB/c приводила к развитию новообразования у всех лабораторных животных. Опухоль характеризовалась относительно стабильным латентным периодом удовлетворительной продолжительности (медиана составляла 19 [16; 21] сут), предшествующим моменту обнаружения первичного пальпируемого опухолевого узла (~2–3 мм^3), что позволяло оценить все показатели опухолевого процесса в динамике. Общая средняя продолжительность жизни подопытных животных при этом находилась в прямой зависимости от предыдущего показателя интенсивности развития новообразования ($r = 0,989$; $p = 0,001$) и составляла в среднем 28 [24; 29] сут.

Первичный опухолевый узел CT26 EGFR развивался без особенностей (табл. 2); прогрессивное развитие опухоли приводило к быстрому ухудшению состояния животных и их гибели. У некоторых особей объем опухолевого узла в области трансплантации достигал значительных размеров, вызывал сильный и быстро нарастающий отек тканей конечности животных, что отрицательно сказывалось на качестве жизни. Случаев самоизлечения отмечено не было.

При аутопсии подопытных мышей метастазирование CT26 EGFR было выявлено только у одной особи (mtc в паховые лимфоузлы). Это свидетельствует либо о низкой метастатической активности используемого в рамках исследования клона опухолевых клеток, либо о высокой напряженности к нему противоопухолевого иммунитета мышей. Полученные результаты указывают на существенное отличие CT 26 EGFR от классического клона CT 26, характеризующегося высокой метастатической активностью и по лимфогенному, и по гематогенному путям [7]. Именно этот факт делает применяемую модель опухолевого процесса наиболее релевантной задачам исследования, так как в случае массивного метастазирования оценить нецелевой, системный характер распределения таргетного РФЛП в организме животного было бы невозможно.

Сравнительные результаты прямой радиометрии, указывающей на кинетические характеристики и распределение исследуемого радиофармацевтического препарата $^{1-8}$Lu-GITR/CTLA-4 в организме

Таблица 2 / Table 2

Динамика роста опухолевого узла у мышей линии BALB/c с трансплантированной аденокарциномой толстой кишки мышей линии BALB/c CT26 EGFR, *Me* [Q_1; Q_3]

Tumor node growth dynamics in BALB/c CT26 EGFR mice with transplanted colonic tumor, *Me* [Q_1; Q_3]

Период наблюдений, сут / Period of the studies (days)	Объем первичного опухолевого узла, мм^3 / Primary tumor volume, mm^3
20	12 [7–15]
22	24 [12–45]
24	108 [96–144]
26	216 [180–324]
28	765 [594–936]

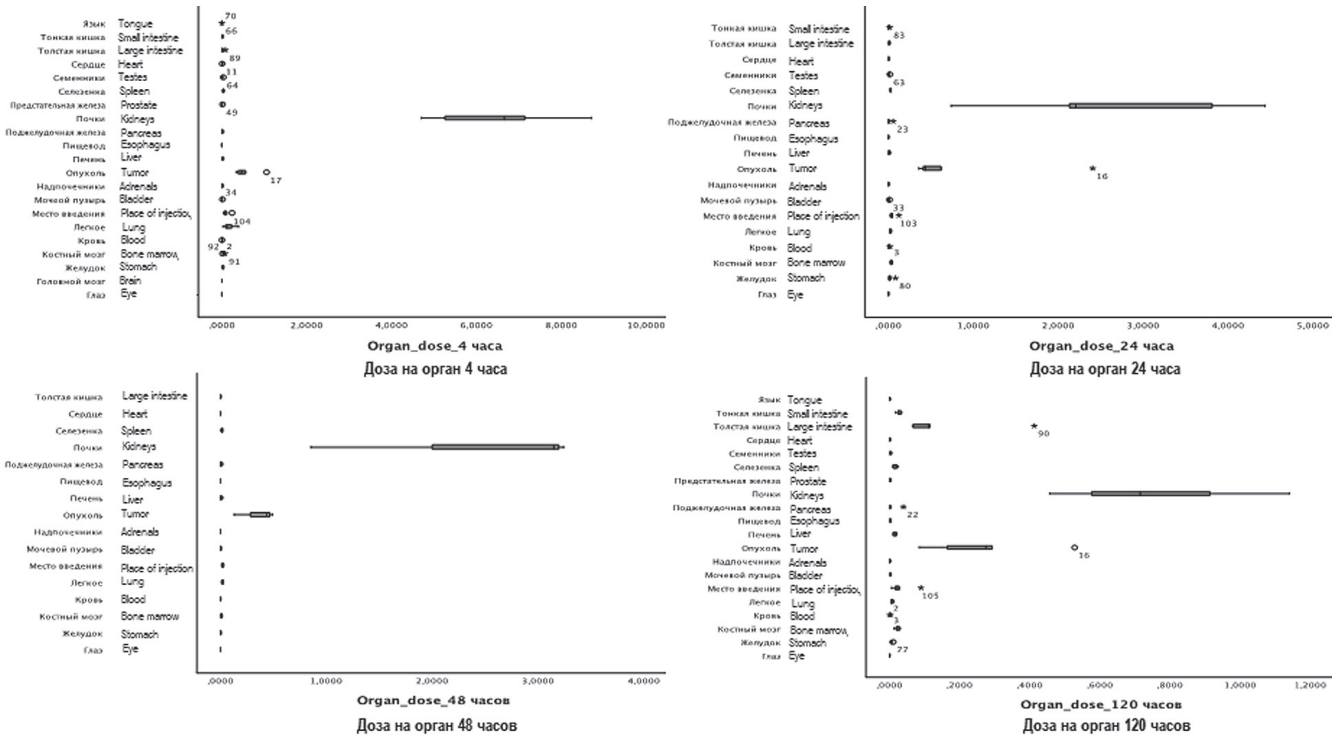


Рис. 1. Распределение радиофармацевтического лекарственного препарата ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR в организме животного с трансплантированной опухолью. Доля введенной общей дозы животному, зарегистрированная в отдельном органе (Organ_dose)

Fig. 1. Distribution of ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR radiopharmaceutical medication in the tumor target animal organism. The portion of the total dose introduced into the animal registered in a separate organ (Organ_dose)

животного с трансплантированной опухолью, приведены на рис. 1. Данные представлены в виде оценки доли от общей введенной животному дозы, зарегистрированной в каждом органе или ткани.

В ходе проведенного исследования было показано удовлетворительное накопление разрабатываемого препарата ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR в области роста экспериментальной опухоли при проведении прямой радиометрии, отчетливо прослеживаемое во всех контрольных точках.

Основной путь выведения препарата из организма — мочевыделительная система. При этом на всем протяжении периода наблюдений отмечалось максимальное содержание ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR в тканях почек мышей. При этом содержание препарата в крови животных было сравнительно низким.

Помимо накопления тестируемого препарата в почках, анализ результатов прямой радиометрии указывает на выраженную тенденцию к накоплению ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR и в некоторых других, нецелевых для терапии органах — печени и кишечнике. Оценка степени токсического воздействия на эти органы не являлась задачей нашего исследования, но должна быть обязательной целью изучения безопасности разрабатываемого радиофармацевтического лекарственного препарата. В остальных оцениваемых органах и тканях накопление препарата имело умеренный и, большей частью, транзиторный характер или практически не происходило (например, в головном мозге).

ВЫВОДЫ

1. Путем прямой трансплантации злокачественных клеток экспериментальной аденокарциномы толстой кишки мышей (АКАТОЛ; CT 26 EGFR) воспроизведена модель опухолевого процесса — колоректального рака. Модель характеризовалась умеренным темпом роста первичного опухолевого узла и практически полным отсутствием метастазирования. Иммуногистохимический анализ тканей опухоли выявил удовлетворительный уровень экспрессии целевых антигенов для тестируемого препарата — мембранного гликопротеина 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA4), и мембранного протеина, рецептора группы фактора некроза опухоли (GITR).

2. Тестируемый препарат ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR удовлетворительно накапливается в опухолевой ткани; основной путь выведения препарата из организма — мочевыделительная система.

3. Отмечено накопление препарата в нецелевых органах: почках, печени, толстой кишке.

4. Результаты исследования могут быть внедрены в практику доклинических исследований лекарственных средств и средств медицинского применения и являются основанием для проведения расширенного исследования механизмов действия радиофармацевтического препарата ^{177}Lu-DOTA-anti-CTLA4-GITR и его безопасности.

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. Работы выполнена за счет финансирования в рамках государственного задания Минздрава России на научные исследования и разработки «Разработка радиофармпрепаратов на основе моноклональных антител для иммуно-ПЭТ-диагностики и терапии ЗНО» (2019–2021 гг.) и при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект 075-15-2021-1360).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. The study was financed by the Ministry of Health State Research Contract “Elaboration of Monoclonal antibodies-based radiochemical preparations for PET-diagnostics and therapy of Malignant tumors” (Project No. 075-15-2021-1360).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атаи А., Соловьева В.В., Ризванов А.А., Араб С.Ш. Микроокружение опухоли: ключевой фактор развития рака, инвазии и лекарственной устойчивости // Ученые записки Казанского университета. Серия естественные науки. 2020. Т. 162, № 4. С. 507–528. DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528
2. Забиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018. № 2. С. 67–72. DOI: 10.17116/onkolog20187267-72
3. Лыжко Н.А. Молекулярно-генетические механизмы инициации, промоции и прогрессии опухолей // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 16, № 4. С. 7–17. DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17
4. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. / пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. Москва: ИРБИС, 2017. 336 с.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
6. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., и др. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. 2012. Т. 3. № 2. С. 3–19.
7. Трашков А.П., Мужикян А.А., Цыган Н.В., и др. Сравнительный анализ радиосенсибилизирующего действия соединений, содержащих акридонуксусную кислоту, при проведении экспериментальной лучевой терапии злокачественных новообразований на модели метастатического колоректального рака у мышей линии BALB/C // Педиатр. 2020. Т. 11, № 6. С. 45–53. DOI: 10.17816/PED11645-53
8. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF_1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158, № 10. С. 500–502.
9. Cook J., Hagemann T. Tumour-associated macrophages and cancer // Curr Opin Pharmacol. 2013. Vol. 13, No. 4. P. 595–601. DOI: 10.1016/j.coph.2013.05.017
10. Denkert C., Loibl S., Noske A., et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // J Clin Oncol. 2010. Vol. 28, No. 1. P. 105–113. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7370
11. Gong J.E., Jin Y.J., Kim J.E., et al. Comparison of cisplatin-induced anti-tumor response in CT26 syngeneic tumors of three BALB/c substrains // Lab Anim Res. 2021. Vol. 37, No. 1. ID 33. DOI: 10.1186/s42826-021-00110-3
12. Gordon S.R., Maute R.L., Dulken B.W., et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity // Nature. 2017. Vol. 545, No. 7655. P. 495–499. DOI: 10.1038/nature22396
13. Loeuillard E., Yang J., Buckarma E., et al. Targeting tumor-associated macrophages and granulocytic myeloid-derived suppressor cells augments PD-1 blockade in cholangiocarcinoma // J Clin Invest. 2020. Vol. 130, No. 10. P. 5380–5396. DOI: 10.1172/JCI137110
14. Liu C.-C., Yang H., Zhang R., et al. Tumour-associated antigens and their anti-cancer applications //

Eur J Cancer Care (Engl). 2017. Vol. 26, No. 5. ID e12446. DOI: 10.1111/ecc.12446
15. Pan Y., Yu Y., Wang X., Zhang T. Tumor-associated macrophages in tumor immunity // Front Immunol. 2020. Vol. 11. ID 583084. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084
16. Panchenko A.V., Popovich I.G., Trashkov A.P., et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice // Biogerontology. 2016. Vol. 17, No. 2. P. 317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
17. Taniura T., Iida Y., Kotani H., et al. Immunogenic chemotherapy in two mouse colon cancer models // Cancer Sci. 2020. Vol. 111, No. 10. P. 3527–3539. DOI: 10.1111/cas.14624

REFERENCES

1. Ataei A, Solovyeva VV, Rizvanov AA, Arab SSh. Tumor microenvironment: A key contributor to cancer progression, invasion, and drug resistance. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*. 2020;162(4):507–528. (In Russ.) DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528
2. Zibirov RF, Mozerov SA. Characterization of the tumor cell microenvironment. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(2):67–72. (In Russ.) DOI: 10.17116/onkolog20187267-72
3. Lyzhko NA. Molecular-genetic mechanisms of initiation, promotion and progression of tumors. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017;16(4):7–17. (In Russ.) DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-7-17
4. Belozertseva IV, Blinov DV, Krasil'shchikova MS, editors. *Rukovodstvo po soderzhaniyu i ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh. 8-e edition*. Moscow: IRBIS, 2017. 336 p. (In Russ.)
5. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, editors. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu*. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.)
6. Trashkov AP, Vasiliev AG, Tsygan NV, et al. Antithrombotic therapy in oncology: contemporary concepts and pending problems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2012;3(2):3–19. (In Russ.)
7. Trashkov AP, Muzhikyan AA, Tsygan NV, et al. Comparative analysis of acridineacetate-containing compounds' radio-sensitizing effect during malignant tumor experimental radiotherapy in a metastatic colorectal cancer model in BALB/C mice. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(6):45–53. DOI: 10.17816/PED11645-53
8. Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Leikemiya R-388 u myshei linii CDF_1 kak test-sistema opukhol'-assotsiirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014;158(10):500–502. (In Russ.)
9. Cook J, Hagemann T. Tumour-associated macrophages and cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(4): 595–601. DOI: 10.1016/j.coph.2013.05.017
10. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105–113. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7370
11. Gong JE, Jin YJ, Kim JE, et al. Comparison of cisplatin-induced anti-tumor response in CT26 syngeneic tumors of three BALB/c substrains. *Lab Anim Res*. 2021;37(1):33. DOI: 10.1186/s42826-021-00110-3
12. Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, et al. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature*. 2017;545(7655): 495–499. DOI: 10.1038/nature22396
13. Loeuillard E, Yang J, Buckarma E, et al. Targeting tumor-associated macrophages and granulocytic myeloid-derived suppressor cells augments PD-1 blockade in cholangiocarcinoma. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5380–5396. DOI: 10.1172/JCI137110
14. Liu C-C, Yang H, Zhang R, et al. Tumour-associated antigens and their anti-cancer applications. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(5): e12446. DOI: 10.1111/ecc.12446
15. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-associated macrophages in tumor immunity. *Front Immunol*. 2020;11:583084. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583084
16. Panchenko AV, Popovich IG, Trashkov AP, et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016;17(2):317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
17. Taniura T, Iida Y, Kotani H, et al. Immunogenic chemotherapy in two mouse colon cancer models. *Cancer Sci*. 2020;111(10):3527–3539. DOI: 10.1111/cas.14624

◆ Информация об авторах

**Александр Петрович Трашков* — канд. мед. наук, заведующий, Центр доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»», Ленинградская обл., Гатчина, Россия. eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexander.trashkov@gmail.com

◆ Information about the authors

**Alexander P. Trashkov* — MD, PhD, Head, Center of Preclinical and Clinical Research. B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Leningrad Region, Gatchina, Russia. eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: alexander.trashkov@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Тамара Давидовна Гаглоева — мл. научн. сотр., Центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"» Ленинградская обл., Гатчина, Россия; мл. научн. сотр., Ресурсный центр нейрокогнитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"», Москва, Россия. eLibrary SPIN: 1056-5503; e-mail: gagloeva_td@pnpi.nrcki.ru

Александр Игоревич Будько — лаборант-исследователь, Центр доклинических и клинических исследований. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», Ленинградская область, Гатчина, Россия. E-mail: budko_ai@pnpi.nrcki.ru

Олеся Иршатовна Тимаева — канд. хим. наук, ученый секретарь, Курчатовский комплекс НБИКС-природоподобных технологий. ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"», Москва, Россия. E-mail: timaeva_oi@nrcki.ru

Марина Юрьевна Копаева — научный сотрудник, Ресурсный центр нейрокогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"», Москва, Россия. E-mail: kopaeva_mu@nrcki.ru

Антон Борисович Черепов — ведущий инженер, Ресурсный центр нейрокогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"», Москва, Россия. E-mail: cherepov_ab@nrcki.ru

Николай Васильевич Цыган — д-р мед. наук, доцент, вед. научн. сотр., Центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», Ленинградская область, г. Гатчина, Россия; заместитель начальника, кафедра нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Андрей Алексеевич Станжевский — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», Ленинградская область, г. Гатчина, Россия; заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: stanzhevsky_aa@pnpi.nrcki.ru

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: avas7@mail.ru

Мария Александровна Пахомова — ст. научн. сотр., Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru

◆ Information about the authors

Tamara D. Gagloeva — Junior Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia; Junior Research Associate, Neorocognitive Research Resource Center, National Research Centre "Kurchatov Institute",Moscow, Russia. eLibrary SPIN: 1056-5503; e-mail: gagloeva_td@pnpi.nrcki.ru

Alexander I. Budko — MD, PhD, Laboratory Researcher, Center of Preclinical and Clinical Research. B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia. E-mail: budko_ai@pnpi.nrcki.ru

Olyesya I. Timaeva — PhD, Academic Secretary. Kurchatov Complex of Nano-, Bio-, Informational, Cognitive and Socio-Humanitarian nature-like technologies. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: timaeva_oi@nrcki.ru

Marina Yu. Kopaeva — Researcher, Resourse Center of Neurocognitive Technologies. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: kopaeva_mu@nrcki.ru

Anton B. Cherepov — Leding Engeneer, Resourse Center of Neurocognitive Technologies. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: cherepov_ab@nrcki.ru

Nikolay V. Tsygan — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia; Vice-Head, Department of the Nervous Diseases, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tsygan_nv@pnpi.nrcki.ru

Andrei A. Stanzhevsky — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Research Associate, Center of Preclinical and Clinical Research, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia; Vice-Director Research, A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: stanzhevsky_aa@pnpi.nrcki.ru

Andrey G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathologic Physiology with Courses Immunopathology and Medical Informatics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru

Mariya A. Pahomova — Senior Research Associate, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru

◆ Информация об авторах

Дмитрий Николаевич Майстренко — д-р мед. наук, профессор, директор. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: info@rrcrst.ru

Кристина Анатольевна Сергунова — канд. тех. наук, главный ученый секретарь. ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"», Москва, Россия. E-mail: sergunova_ka@nrcki.ru

Дмитрий Сергеевич Сысоев — канд. физ.-мат. наук, руководитель группы разработки и производства приборов для ядерной медицины. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: info@rrcrst.ru

Сергей Васильевич Шатик — канд. биол. наук, руководитель отделения циклотронных радиофармпрепаратов. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s_shatik@hotmail.com

Дмитрий Олегович Антуганов — научный сотрудник, лаборатория радиофармацевтических технологий. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: info@rrcrst.ru

Андрей Леонидович Коневега — канд. физ.-мат. наук, руководитель молекулярной и радиационной биофизики, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», Ленинградская область, г. Гатчина; начальник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"», Москва, Россия. E-mail: konevega_al@pnpi.nrcki.ru

◆ Information about the authors

Dmitri N. Maistrenko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director. A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: info@rrcrst.ru

Christina A. Sergunova — PhD, Head Academic Secretary. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: sergunova_ka@nrcki.ru

Dmitri S. Sysoev — PhD, Head, Group for research and production of equipment for nuclear medicine. A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: info@rrcrst.ru

Sergei V. Shatic — PhD, Head Department Cyclotron Radiochemical Medications. A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s_shatik@hotmail.com

Dmitri O. Antuganov — Research Associate, Laboratory of Radiopharmaceutical Technologies. A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: info@rrcrst.ru

Andrei L. Konevega — PhD, Head of the Department Molecular and Radiological Biophysics, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of NRC "Kurchatov Institute", Leningrad Region, Gatchina, Russia; Head of the Department Biomedical Technologies, National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: konevega_al@pnpi.nrcki.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13561-70
Научная статья

ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПЕРАММОНИЕМИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ВЛИЯНИЕ НА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

© А.Н. Колчина, О.В. Халецкая, В.Н. Борисова

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Для цитирования: Колчина А.Н., Халецкая О.В., Борисова В.Н. Транзиторная гипераммониемия новорожденных: клинические проявления и влияние на нервно-психическое развитие детей на первом году жизни // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 61–70. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13561-70

Актуальность. Транзиторная гипераммониемия новорожденных (ТГАН) — опасное состояние неонатального периода, не имеющее специфической клинической картины, что часто затрудняет своевременную диагностику. Недостаточная освещенность в литературе проблемы ТГАН, а также необходимость оценки нервно-психического развития (НПР) пациентов в катамнезе послужили основой для проведения данного исследования.

Цель работы — оценить клинико-лабораторные проявления ТГАН и ее влияние на нервно-психическое развитие в течение первого года жизни ребенка.

Материалы и методы. В ходе исследования 22 доношенных новорожденных были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия ТГАН: основную группу (n = 11) и группу сравнения (n = 11). Всем пациентам была проведена оценка факторов риска, особенностей клинической манифестации ТГАН и неврологических исходов с использованием шкалы КАТ/КЛАМС (речевые функции КАТ, интеллектуальный уровень КЛАМС, моторика) в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что синдром угнетения — ведущий порок в клинической картине ТГАН (81,8 %). Лабораторные изменения характеризуются развитием дыхательной недостаточности (p = 0,039), анемией (p = 0,023), гипопротеинемией (p = 0,049), гипоальбуминемией (p = 0,048), более низкими уровнями натрия в крови (p = 0,019). В построенной прогностической модели определения вероятности наличия ТГАН критический уровень отсечения p составил 20 % (p = 0,012). Оценка нервно-психического развития показала, что 41,6 % детей, имевших ТГАН, сохраняют умеренную задержку развития на первом году жизни с преимущественным нарушением формирования моторных навыков.

Заключение. Выделение группы риска по формированию ТГАН, своевременное назначение низкобелковой диеты, коррекция посиндромной терапии и контроль за пациентами на первом году жизни позволит избежать тяжелых неврологических нарушений и сократить необходимость в реабилитационных мероприятиях.

Ключевые слова: гипераммониемия; новорожденные; метаболический криз; наследственные болезни обмена веществ; низкобелковая диета; транзиторная гипераммониемия; исходы; неврологический дефицит.

Поступила: 24.08.2022 **Одобрена:** 21.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13561-70
Research Article

TRANSIENT HYPERAMMONEMIA IN NEWBORNS: CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS AND NEUROLOGICAL OUTCOMES IN PATIENTS IN THE FIRST YEAR OF LIFE

© Anastasia N. Kolchina, Olga V. Haletskaya, Vera N. Borisova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia

For citation: Kolchina AN, Haletskaya OV, Borisova VN. Transient hyperammonemia in newborns: clinical and laboratory parameters and neurological outcomes in patients in the first year of life. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):61-70. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13561-70

BACKGROUND: Transient hyperammonemia in newborns (THAN) is a dangerous condition of the neonatal period that does not have a specific clinical picture, which often makes timely diagnosis difficult. Insufficient coverage of the problem of THAN in the literature, as well as the need to assess the neuropsychiatric development (NPD) of patients in the follow-up, served as the basis for this study.

AIM: To evaluate clinical and laboratory manifestations of THAN and its influence on the neuropsychological development during the first year of life.

MATERIALS AND METHODS: During the study, 22 preterm newborn patients were divided into 2 groups depending on the presence or absence of THAN: study group ($n = 11$) and comparison group ($n = 11$). All patients were assessed for risk factors, features of clinical manifestation of THAN, and neurological outcomes using the CAT/CLAMS scale at 3, 6, 9, and 12 months of age.

RESULTS: Analysis of the obtained data showed that the depression syndrome was the leading one in the clinical picture of THAN (81.8%). Laboratory changes are characterized by the respiratory failure ($p = 0.039$), anemia ($p = 0.023$), hypoproteinemia ($p = 0.049$), hypoalbuminemia ($p = 0.048$), lower blood sodium levels ($p = 0.019$). In the constructed prognostic model for determining the probability of having THAN, the critical cutoff p level was 20% ($p = 0.012$). Assessment of the neuropsychiatric development showed that 41.6% of children who had THAN maintained a moderate neuropsychiatric development delay in the first year of life with predominant impairment of motor skill formation.

CONCLUSIONS: Allocation of a risk group for THAN formation, timely prescription of a low-protein diet, correction of syndromic therapy, and monitoring of patients in the first year of life will help to avoid severe neurological disorders and reduce the need for rehabilitative measures.

Keywords: hyperammonemia; newborns; metabolic crisis; inborn errors of metabolism; low-protein diet; transient hyperammonemia; outcomes; neurological delay.

Received: 24.08.2022 **Revised:** 21.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром гипераммониемии (ГА) — состояние, характеризующееся повышением уровня аммиака в плазме крови свыше 100 мкмоль/л у новорожденных и 50 мкмоль/л у пациентов более старшего возраста. Повышение уровня аммиака, как правило, приводит к тяжелому поражению центральной нервной системы (ЦНС) [1] вследствие проникновения аммиака через гематоэнцефалический барьер, что проявляется такими неспецифическими синдромами, как судорожный синдром, синдром угнетения различной степени тяжести, синдром рвоты [7, 10]. В настоящее время частота встречаемости синдрома ГА описана только для наследственных болезней обмена (НБО) и в среднем составляет около 1 : 30 000 новорожденных (в зависимости от отдельной нозологии) [6].

Причинами ГА, связанной с НБО, становятся в первую очередь нарушения цикла образования мочевины, органические ацидурии, нарушения b-окисления жирных кислот, ряд митохондриальных заболеваний [3, 6, 7]. Данные заболевания достаточно подробно описаны в современной литературе и имеют четкие алгоритмы по лечению и диагностике [1, 5, 6, 10, 11]. Неврологические исходы также освещены, и их выраженность, как правило, зависит от множества факторов: соблюдение низкобелковой диеты (НБД) и ее необходимость, количество, частота и степень тяжести метаболических кризов, уровни ГА в течение жизни [9, 13].

При ГА, не связанной с НБО, неврологические исходы, в первую очередь, будут зависеть от причин развития ГА. Так, при ГА, сопровождающей генетически детерминированные эпилептические энцефалопатии, впервые выявленный судорожный синдром или тяжелые перинатальные гипоксические поражения ЦНС, исходы будут определяться как тяжестью основного заболевания, так и следствием поражения ЦНС высокими концентрациями аммиака [12].

Наименее изучены исходы у детей с транзиторной ГА новорожденных (ТГАН). ТГАН — состояние неонатального периода, характеризующееся повышением уровня аммиака в плазме крови новорожденного выше 100 мкмоль/л. Согласно литературным данным, причинами развития ТГАН являются функциональная незрелость ферментативных систем печени, гипоксия в родах, склонность новорожденных к гиперкатаболизму, физиологический дефицит карнитина в первые дни жизни [1–3]. При ТГАН уровень аммиака может достигать высоких значений, сопоставимых с ГА при НБО, что является риском поражения ЦНС с развитием неврологического дефицита в катамнезе [12]. Своевременное выявление и коррекция ТГАН позволит предотвратить необратимые изменения в ЦНС.

Недостаточное количество публикаций и противоречивые данные о течении и исходах ТГАН определило необходимость проведения настоящего исследования [9].

Цель работы — оценить клинико-лабораторные проявления ТГАН и ее влияние на нервно-психическое развитие в течение первого года жизни ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрена Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 4 от 18.03.2020). Информированное согласие было получено от родителей пациентов в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011*.

Исследование выполнено на базе ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» Нижнего Новгорода в период с 2017 по 2022 г. Пациенты с синдромом ТГАН наблюдались в отделениях реанимации и интенсивной терапии, патологии новорожденных и недоношенных детей, неврологическом отделении и отделении детей раннего возраста.

ГА оценивалась по уровню аммиака плазмы. Для новорожденных верхняя граница нормы составляет 100 мкмоль/л [6, 8].

Степень тяжести синдрома ГА оценивалась в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями [6]: 100–150 мкмоль/л — легкая форма, 150–250 мкмоль/л — средняя, более 250 мкмоль/л — тяжелая.

Дизайн исследования. Исследование характеризуется как проспективное когортное, одноцентровое, квази-рандомизированное контролируемое, типа «случай – контроль».

Критерии включения. Наличие синдрома ГА (уровень аммиака свыше 100 мкмоль/л); отсутствие изменений по данным тандемной масс-спектрометрии и исследованиям мочи на органические кислоты; новорожденные; гестационный возраст на момент рождения более 37 нед.; наличие информированного согласия родителей на проведение исследования.

Критерии невключения. Недоношенность; наличие подтвержденного диагноза НБО (с помощью молекулярно-генетических методов исследования); наличие у пациентов на момент исследования: генерализованных бактериальных и вирусных ин-

* Федеральный закон № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

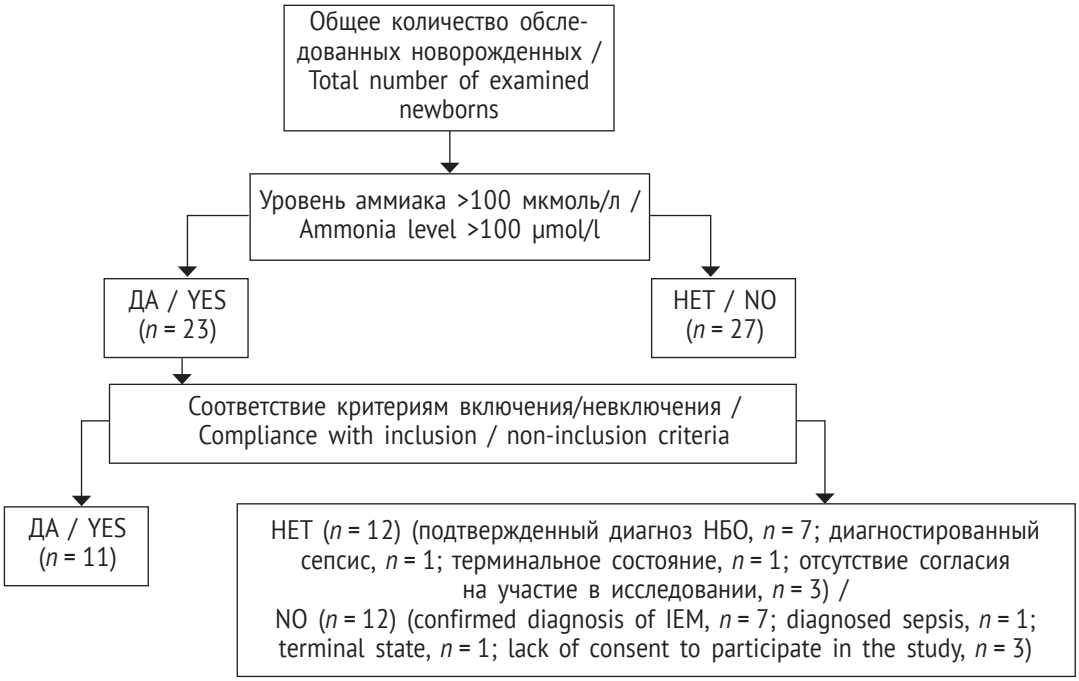


Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов для участия в исследовании. НБО — наследственная болезнь обмена
Fig. 1. Algorithm for selecting patients for participation in the study. IEM — inborn errors of metabolism

фекций, гепатитов инфекционного и неинфекционного генеза, пороков развития, онкологических заболеваний, терминальной стадии хронического заболевания, диагностированного цирроза печени, проявлений острой респираторной вирусной инфекции, обострений хронических заболеваний; отсутствие информированного согласия родителей на участие пациента в исследовании.

Алгоритм отбора пациентов представлен на рис. 1. Основанием для первичного обследования на синдром ГА были угнетение ЦНС различной степени тяжести, судороги, синдром срыгиваний и рвот при отсутствии очевидной причины. Пациентам с выявленным синдромом ГА для подтверждения/исключения диагноза НБО проводилась тандемная масс-спектрометрия, исследование мочи на органические кислоты. В дальнейшем, при наличии отклонений, выполнялось молекулярно-генетическое исследование (полногеномное секвенирование или секвенирование клинического экзома методом NGS).

Основную группу составили 11 новорожденных с ТГАН, соответствующие критериям включения. Для сравнения клинико-лабораторных показателей и неврологических исходов была сформирована группа сравнения. Пациенты группы сравнения были набраны методом «копия-пара» ($n = 11$), с сопоставимой клинической симптоматикой, анамнезом, течением перинатального периода и отличались от основной группы одним признаком — отсутствием синдрома гипераммониемии. Пациентам основной группы и группы сравнения был проведен анализ наследственного анамнеза, оценка течения перинатального и неонатального периодов, состояния ребенка до клинической манифестации симптомов и клинико-лабораторных особенностей на протяжении течения заболевания.

Диагностика гипераммониемии. Определение уровня аммиака проводилось на портативном аммониаметре PocketChem BA, индикаторные полоски Ammonia Test Kit II. Для уточнения уровня, превышающего 283 ммоль/л (лимит анализатора), исследовалась венозная кровь с использованием биохимического анализатора Konelab 2400 Randox Laboratories Ltd (по протоколу производителя).

Оценка неврологических исходов у новорожденных основной группы и группы сравнения проводилась с использованием шкалы КАТ/КЛАМС в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес. Учитывались речевые функции (КЛАМС), интеллектуальный уровень (решение задач, КАТ) и моторика в балльном эквиваленте. Результаты оценивались относительно коэффициента развития (КР). КР больше 75 соответствует нормальному развитию, КР равный или менее 75 соответствует задержке, а при различии показателей КАТ/КЛАМС и моторики — диссоциации развития [4].

Методы статистического анализа и определение объема выборки. Статистическая обработка данных проводилась с применением программного обеспечения SPSS Statistics. Необходимое число включенных в исследование пациентов было

определено по формуле Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 90 %) и по формуле расчета размера выборки при сравнении двух средних (метод Бланда). Обоснованность размера выборки, учитывая их малое количество, подтверждалась ретроспективно. Был рассчитан минимальный объем выборки, который составил 9 пациентов для каждой группы.

При определении типа распределения использовался критерий Шапиро – Уилка. В связи с типом распределения, отличным от нормального, описательная статистика представлена в виде *Me* и межквартильного интервала [Q_1–Q_3], обработку данных проводили с помощью непараметрических методов. О статистической значимости различий двух независимых выборок судили по непараметрическому *U*-критерию Манна – Уитни.

С целью оценки влияния факторов на результирующую переменную, использовался корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена, ρ Спирмана), теснота корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока.

Построение прогностической модели вероятности развития ТГАН выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Для исследований типа «до – после» при оценке НПР у пациентов использовался критерий Фридмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0{,}005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка особенностей течения перинатального периода

Статистически значимых различий в частоте встречаемости факторов, отягощающих течение перинатального периода, в сравниваемых группах выявлено не было, анализируемые факторы представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Факторы, отягощающие течение перинатального периода у пациентов сравниваемых групп
Characteristics of risk factors in the perinatal period in patients of the compared groups

Характеристика / Characteristic	Основная группа / Main group (n = 11)	Группа сравнения / Comparison group (n = 11)	p
Возраст матери, лет, *Me* [Q_1–Q_3] / Mother's age, years, *Me* [Q_1–Q_3]	30,0 [26,0–33,0]	29,0 [27,0–32,5]	0,799
Беременность, *Me* [Q_1–Q_3] / Pregnancy, *Me* [Q_1–Q_3]	3,0 [2,0–4,0]	1,0 [1,0–3,0]	0,104
Роды, *Me* [Q_1–Q_3] / Childbirth, *Me* [Q_1–Q_3]	2,0 [2,0–3,0]	1,0 [1,0–2,0]	0,118
Осложнения беременности, родов и экстрагенитальная патология матерей / Complications of pregnancy, childbirth and extragenital pathology of mothers			
Анемия / Anemia	4 (33,3 %)	3 (25 %)	0,438
Гипотиреоз матери / Maternal hypothyroidism	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)	0,738
Вегетососудистая дистония / Vegetative dystonia	1 (8,3 %)	4 (33,3 %)	0,185
Острая респираторно-вирусная инфекция / Acute respiratory viral infection	3 (25 %)	1 (8,3 %)	0,256
Гестационный сахарный диабет / Gestational diabetes mellitus	0	3 (25 %)	0,124
Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока / Violation of the utero-placental-fetal blood flow	2 (16,6 %)	2 (16,6 %)	0,669
Мекониальные околоплодные воды / Meconium amniotic fluid	2 (16,6 %)	1 (8,3 %)	0,462
Преэклампсия / Preeclampsia	0	1 (8,3 %)	0,524
Кесарево сечение / C-section	3 (25 %)	2 (16,6 %)	0,450
Состояние новорожденного в раннем неонатальном периоде / The state of the newborn in the early neonatal period			
АПГАР 1-я минута, *Me* [Q_1–Q_3] / APGAR1 minute, *Me* [Q_1–Q_3]	7,0 [6,0–8,0]	8,0 [7,0–8,0]	0,349
АПГАР 5-я минута, *Me* [Q_1–Q_3] / APGAR5 minutes, *Me* [Q_1–Q_3]	8,0 [8,0–9,0]	8,0 [8,0–9,0]	0,557
Острая гипоксия плода / Acute fetal hypoxia	4 (33,3 %)	4 (33,3 %)	0,608
Дыхательная недостаточность III степени / Respiratory failure III grade	3 (25 %)	0	0,039*
Малые аномалии развития / Dysmorphias	5 (41,6 %)	2 (16,6 %)	0,175

* Значение статистически значимое. *Примечание.* АПГАР — шкала оценки новорожденного в родовом зале на 1-й и 5-й минутах; *Me* — медиана; [Q_1–Q_3] — межквартильный интервал. * Values are statistically significant. *Note.* APGAR — Newborn Birth Hall Score Scale for 1 and 5 minutes; *Me* — median; [Q_1–Q_3] — interquartile interval.

Наследственный фактор в 100 % случаев не имел каких-либо особенностей.

Однако обращает на себя внимание, что острая гипоксия плода имела место в обеих группах, но развитие дыхательной недостаточности (ДН) с последующим применением искусственной вентиляции легких, не связанной с респираторным дистресс-синдромом новорожденных, статистически значимо чаще встречалось в группе пациентов с ТГАН ($p = 0{,}039$). Корреляционных связей между степенью дыхательной недостаточности и уровнем аммиака выявлено не было.

Клинико-лабораторные особенности пациентов с ТГАН

Медиана возраста дебюта ТГАН у пациентов основной группы составила 12 [8,0; 14,5] дней. Наиболее часто в клинической картине встречался синдром угнетения — диагностирован в 81,8 % ($n = 9/11$). Судорожный синдром выявлялся в 45,5 % ($n = 5/11$), синдром срыгиваний и рвот — в 9,1 % ($n = 1/11$).

При оценке отдельных физиологических параметров и лабораторных показателей было выявлено, что новорожденные с ТГАН имеют склонность к развитию анемии ($p = 0{,}023$), гипопротеинемии (0,049) и гипоальбуминемии (0,048). Электролитные нарушения представлены статистически значимыми различиями в уровне натрия, который имеет более низкие значения у пациентов основной группы ($p = 0{,}019$) (табл. 2).

Была выявлена обратная, статистически значимая корреляционная связь между уровнем аммиака и уровнем гемоглобина ($\rho = -0{,}409$; $p = 0{,}049$), общего белка ($\rho = -0{,}380$; $p = 0{,}035$) и альбумина ($\rho = -0{,}510$; $p = 0{,}026$). Статистически значимых корреляционных связей между уровнем натрия и уровнем аммиака у пациентов основной группы выявлено не было ($p = 0{,}288$).

На основании полученных данных с помощью метода бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель для определения вероятности наличия ТГАН:

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \cdot 100\ \%,$$

$$z = 113{,}089 - 0{,}001 \cdot X_1 - 0{,}834 \cdot X_2 - 0{,}003 \cdot X_3 + 21{,}98 \cdot X_4,$$

где p — вероятность возникновения ТГАН, %, X_1 — уровень гемоглобина, г/л; X_2 — уровень натрия, ммоль/л; X_3 — уровень общего белка, г/л; X_4 — наличие ДН, требующей искусственной вентиляции легких (0 — не был применен, 1 — был применен).

Исходя из полученных коэффициентов регрессии, вероятность наличия ТГАН увеличивалась при снижении уровня гемоглобина, общего белка, натрия и альбуминов, а также при развитии ДН, требующей искусственной вентиляции легких. Разделяющее значение логистической функции (критический уровень отсечения) p составило 20 %. При $p > 20$ % прогнозировалась высокая вероятность наличия ТГАН, при $p < 20$ % — низкая вероятность.

Таблица 2 / Table 2

Характеристики отдельных физиологических параметров и лабораторных показателей у пациентов сравниваемых групп, *Me* [Q_1–Q_3]

Characteristics of selected physiological parameters and laboratory parameters in patients of the compared groups, *Me* [Q_1–Q_3]

Характеристика / Characteristic	Основная группа / Main group (n = 11)	Группа сравнения / Comparison group (n = 11)	p
Масса тела при рождении, г / Birth weight, g	3020 [2715–3230]	3400 [3025–3490]	0,512
Убыль массы тела, % / Weight loss, %	7,0 [5,0–8,1]	7,0 [4,7–7,1]	0,590
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	185,5 [144,0–192,0]	192,0 [180,0–196,0]	0,023*
Тромбоциты, 10^9/л / Platelets, 10^9/l	297,0 [253,0–306,0]	236,0 [211,5–311,0]	0,151
pH	7,39 [7,34–7,5]	7,40 [7,37–7,42]	0,436
Дефицит оснований / Anion gap	–2,25 [–5,9… –0,7)]	–3,0 [–4,7… –2,4)	0,079
Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/l	2,1 [1,1–5,1]	2,5 [2,0–3,2]	0,503
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	3,6 [2,9–4,2]	4,2 [3,6–4,6]	0,566
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/l	135,5 [133,0–136,0]	137,0 [136,5–140,5]	0,019*
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/l	3,9 [3,7–4,3]	3,7 [3,3–4,6]	0,423
Кальций, ммоль/л / Calcium, mmol/l	0,56 [0,53–0,94]	0,54 [0,47–0,67]	0,382
Хлор, ммоль/л / Chlorine, mmol/l	110,5 [101,5–113,0]	105,0 [102,5–109,5]	0,730
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	48,2 [43,0–49,0]	55,0 [52,1–56,0]	0,049*
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	31,7 [25,8–34,2]	36,5 [35,4–38,2]	0,048*
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/l	48,0 [40,1–58,0]	59,0 [45,0–77,0]	0,180
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	4,4 [2,0–4,7]	3,3 [2,7–4,5]	0,381

* Значения статистически значимые / * Values are statistically significant.

Снижение уровня гемоглобина, общего белка и его фракций может быть обусловлено процессами гиперкатаболизма в неонатальном периоде, что также приводит к развитию ГА. Более низкие показатели уровня натрия в крови у пациентов с ТГАН могут быть связаны с гипоксией и, как следствие, возможным развитием синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона, печеночной дисфункции, связанной с незрелостью печени или ее гипоксическим повреждением [9].

Полученная модель была статистически значимой ($p = 0{,}012$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка, в полученной прогностической модели были учтены 68,1 % факторов, оказывающих влияние на вероятность возникновения ТГАН.

Чувствительность модели составила 77,8 %, специфичность — 77,8 %, коэффициент Юдена — 0,56.

Применение низкобелковой диеты у пациентов с ТГАН различной степени тяжести

Тактика ведения пациентов с ТГАН, в первую очередь, включала в себя посиндромную терапию в зависимости от тяжести состояния и превалирующих синдромов, а также применение НБД как основного способа снижения аммониемии [3]. Пациенты с ТГАН легкой степени получали только посиндромную симптоматичекую терапию, которая заключалась в применении инфузионной терапии, адекватной респираторной поддержке при необходимости, лечении судорожного синдрома, адекватном энтеральном и парентеральном питании, соответствующим физиологическим потребностям. НБД была применена пациентам с ТГАН средней и тяжелой степени. При НБД уровень потребляемого белка снижался до 0,5–0,8 г/(кг · сут) до момента нормализации показателей аммиака в крови с дальнейшим постепенным расширением под контролем уровня аммониемии.

У пациентов с ТГАН легкой степени тяжести ($n = 7$; медиана уровня аммиака составила 107,85 [104,2–111,5] мкмоль/л) снижение аммониемии отмечалось на фоне симптоматической терапии уже к 2,5 [2,0–3,0] суткам, в связи с чем потребности в НБД у данных пациентов не было. Уровень аммиака достигал нормальных значений к 10,5 [7–14] суткам (89,4 [75,4–103,7] мкмоль/л; $p = 0{,}018$).

При ТГАН средней ($n = 2$) и тяжелой ($n = 2$) степени тяжести (212,8 [175,3–247,9] мкмоль/л) требовалось применение НБД. На фоне снижения белка в питании новорожденных уровень аммиака в динамике снижался к 6,0 [5,0–8,5] суткам примерно в два раза и достигал нормализации к 11,0 [12,5–14,5] суткам (89,2 [77,1–103,9] мкмоль/л; $p = 0{,}049$).

Оценка нервно-психического развития пациентов с ТГАН

При оценке показателей нервно-психического развития пациентов с ТГАН статистически значимые нарушения чаще регистрируются в первые 3 мес. жизни ребенка. Пациенты с ТГАН имели низкие баллы по шкале КАТ/КЛАМС (речевые функции — КЛАМС, $p = 0{,}028$; интеллектуальный уровень — КАТ, $p = 0{,}039$; моторное развитие $p = 0{,}045$). При этом тенденция к более низким показателям НПР у детей прослеживалась на протяжении первого года жизни в основном в связи с задержкой формирования моторных навыков (табл. 3).

При оценке НПР у пациентов с ТГАН в зависимости от степени тяжести синдрома ГА статистически значимых различий выявлено не было, но обращает на себя внимание тенденция к более низким показателям НПР у пациентов с тяжелой ГА по всем 3 показателям шкалы. 41,6 % детей, имевших ГА средней или тяжелой степени тяжести, сохраняли умеренную задержку НПР на первом году жизни с преимущественным нарушением формирования моторных навыков (табл. 4).

К возрасту 1 года пациенты с ТГАН легкой степени тяжести компенсировали нарушения НПР — показатели КАТ/КЛАМС превышали отметку 75 баллов. У пациентов с ТГАН средней и тяжелой степени сохранялась задержка развития на протяжении первого года жизни, что требовало продолжения реабилитационных мероприятий после 1 года жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования было выявлено, что ТГАН не имеет специфических клинических проявлений, но оказывает влияние на НПР ребенка на первом году жизни. Превалирующим синдромом в клинической картине является синдром угнетения ЦНС, в связи с чем данные пациенты, а также пациенты с судорожным синдромом, синдромом рвот в неонатальном периоде должны быть обследованы на предмет наличия у них ГА.

Несмотря на то что в ходе исследования не выявлена корреляционная связь между степенью ДН и уровнем аммиака, статистически значимые различия по наличию тяжелой ДН в исследуемых группах позволяют предположить возможную роль ТГАН в развитии дыхательных нарушений у новорожденных. Данный феномен требует дальнейшего глубокого изучения, в первую очередь путем расширения обследуемой выборки.

Сочетание перечисленных выше клинических проявлений с такими лабораторными изменениями,

Таблица 3 / Table 3

Показатели нервно-психического развития пациентов основной группы и группы сравнения в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес. жизни по данным шкалы КАТ/КЛАМС, *Me* [Q_1–Q_3]

Indicators of neuropsychiatric development in patients of the main group and the comparison group at the age of 3, 6, 9 and 12 months of life according to the CAT/CLAMS scale, *Me* [Q_1–Q_3]

Характеристики / Characteristics	Основная группа / Main group	Группа сравнения / Comparison group	*p*
3 месяца / 3 months			
КЛАМС / CLAMS	66,0 [33,0–83,0]	100,0 [66,0–100,0]	0,028*
КАТ / CAT	65,5 [33,0–91,5]	100,0 [74,5–100,0]	0,039*
Моторика / Motor skills	58,0 [24,5–74,5]	66,0 [66,0–100,0]	0,045*
6 месяцев / 6 months			
КЛАМС / CLAMS	76,0 [41,5–95,5]	83,0 [71,5–83,0]	0,443
КАТ / CAT	70,5 [33,0–87,0]	83,0 [74,5–87,0]	0,242
Моторика / Motor skills	70,5 [33,0–91,5]	71,5 [66,0–83,0]	0,443
9 месяцев / 9 months			
КЛАМС / CLAMS	88,0 [44,0–94,0]	85,5 [77,0–91,0]	0,755
КАТ / CAT	82,5 [35,5–88,0]	88,0 [77,0–91,0]	0,347
Моторика / Motor skills	71,5 [33,0–94,0]	77,0 [66,0–82,5]	0,590
12 месяцев / 12 months			
КЛАМС / CLAMS	75,0 [45,5–89,0]	83,0 [83,0–91,0]	0,143
КАТ / CAT	79,0 [37,0–91,0]	83,0 [83,0–91,0]	0,443
Моторика / Motor skills	75,0 [33,0–89,0]	83,0 [70,5–87,0]	0,671

* Значения статистически значимые / * Values are statistically significant.

Таблица 4 / Table 4

Показатели нервно-психического развития пациентов с транзиторной гипераммониемией новорожденных в зависимости от степени тяжести синдрома гипераммониемии, *Me* [Q_1–Q_3]

Indicators of the neuropsychiatric development of patients with transient hyperammonemia in newborns, depending on the severity of the hyperammonemia syndrome, *Me* [Q_1–Q_3]

Характеристики шкалы / Scale characteristics	Степени тяжести синдрома гипераммониемии / The severity of hyperammonemia syndrome			*p*
	легкая степень тяжести / mild severity (*n* = 7)	средняя степень тяжести / moderate severity (*n* = 2)	тяжелая степень тяжести / severe severity (*n* = 2)	
КЛАМС / CLAMS				
3 месяца / 3 months	74,5 [50,0–100,0]	66,5 [33,0–83,0]	33,0 [10,0–66,0]	0,498
6 месяцев / 6 months	87,0 [50,0–100,0]	71,5 [49,5–88,5]	37,5 [10,5–75,0]	0,454
9 месяцев / 9 months	91,0 [55,0–100,0]	82,5 [55,0–88,0]	47,0 [10,5–94,0]	0,623
12 месяцев / 12 months	89,0 [77,0–100,0]	75,0 [45,5–75,0]	43,5 [10,0–87,0]	0,297
p	0,708	0,091	0,392	–
КАТ/ CAT				
3 месяца / 3 months	74,5 [50,0–100,0]	66,5 [33,0–91,5]	32,5 [10,0–65,0]	0,477
6 месяцев / 6 months	87,0 [50,0–100,0]	66,0 [41,0–74,5]	37,5 [10,0–75,0]	0,394
9 месяцев / 9 months	88,0 [55,0–100,0]	71,5 [41,0–82,5]	44,0 [10,0–88,0]	0,556
12 месяцев / 12 months	91,0 [83,0–100,0]	70,5 [37,0–75,0]	45,5 [10,0–91,0]	0,228
p	0,599	0,337	0,392	–
Моторика / Motor skills				
3 месяца / 3 months	74,5 [50,0–100,0]	41,5 [24,5–58,0]	33,0 [10,0–66,0]	0,342
6 месяцев / 6 months	91,5 [66,0–100,0]	58,0 [33,0–71,5]	37,5 [10,0–75,0]	0,324
9 месяцев / 9 months	91,0 [75,0–100,0]	60,5 [35,5–71,5]	37,5 [10,0–75,0]	0,528
12 месяцев / 12 months	89,0 [77,0–100,0]	66,5 [33,0–75,0]	43,5 [10,0–87,0]	0,268
p	0,904	0,419	0,392	–

как гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия и анемия, позволяют выделить группу новорожденных, угрожаемых по формированию ТГАН.

Анализ состояния НПР в катамнезе показал, что дети со средней и тяжелой ТГАН сохраняют умеренную задержку НПР на протяжении первого года жизни. В связи с этим пациенты со среднетяжелой и тяжелой ГА с целью улучшения неврологических исходов и предупреждения тяжелого поражения ЦНС требуют обязательного применения НБД под контролем уровня аммониемии. Нормализация уровня аммиака регистрировалась на 11,0 [12,5; 14,5] сутки.

ГА легкой степени тяжести, как правило, купируется на фоне проведения симптоматической терапии уже к 10,5 [7,0; 14,0] суткам.

В связи с тем, что в литературе исследования по данной теме представлены клиническими случаями [9] и небольшими когортными исследованиями [3, 13], ТГАН требует дальнейшего изучения с целью формирования более подробного представления о патогенезе состояния и его профилактики.

ВЫВОДЫ

1. Медиана возраста дебюта ТГАН составила 12 [8,0; 14,5] дней. Основные клинические проявления ТГАН в неонатальном периоде: синдром угнетения (81,8 %), а также судорожный синдром и синдром срыгиваний и рвот.

2. ТГАН сопровождается развитием ДН ($p = 0{,}039$), анемией ($p = 0{,}023$), гипопротеинемией ($p = 0{,}049$), гипоальбуминемией ($p = 0{,}048$), а также более низкими уровнями натрия в крови ($p = 0{,}019$). В построенной на основании этих данных прогностической модели определения вероятности наличия ТГАН критический уровень отсечения p составил 20 %. При $p > 20$ % прогнозируется высокая вероятность наличия ТГАН ($p = 0{,}012$).

3. Нарушения НПР при ТГАН статистически значимо чаще регистрируются в первые 3 мес. жизни ребенка. 41,6 % детей, имевших ТГАН средней или тяжелой степени тяжести, сохраняют умеренную задержку НПР на первом году жизни с преимущественным нарушением формирования моторных навыков, что требует проведение реабилитационных мероприятий на первом году жизни.

4. Тактика ведения пациентов с ТГАН включает в себя симптоматическую терапию у пациентов с ТГАН легкой степени тяжести (уровень аммиака до 150 мкмоль/л) и посиндромную терапию в комбинации с НБД при ГА средней и тяжелой степени тяжести (свыше 150 мкмоль/л).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Фелькер Е.Ю., и др. Нарушения цикла синтеза мочевины как причина острой церебральной недостаточности у детей: случай из практики // Вестник интенсивной терапии. 2017. № 1. С. 73–79. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-1-74-80
2. Алешина Е.И., Бельмер С.В., Бехтерева М.К., и др. Неонатальная гастроэнтерология. Санкт-Петербург: СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020.
3. Дегтярева А.В., Киртбая А.Р., Соколова Е.В., и др. Неонатальная гипераммониемия — транзиторное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2018. № 1. С. 96–102. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00013
4. Кешишян Е.С. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатрам / под ред. Е.С. Кешишяна, Е.С. Сахаровой, Г.А. Алямовской. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 104 с.
5. Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., и др. Руководство по перинатологии. Т. 2. 2-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2019.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации. Нарушения цикла образования мочевины / под ред. А.А. Баранова, Т.Э. Боровика, Т.В. Бушуевой, и др. Москва, 2022.
7. Ali R., Nagalli S. Hyperammonemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

8. Bélanger-Quintana A., Arrieta Blanco F., Barrio-Carreras D., et al. Recommendations for the diagnosis and therapeutic management of hyperammonaemia in paediatric and adult patients // Nutrients. 2022. Vol. 14, No. 13. ID2755. DOI: 10.3390/nu14132755
9. Brar G., Thomas R., Bawle E.V., Delaney-Black V. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia // Pediatr Res. 2004. Vol. 56. ID671. DOI: 10.1203/00006450-200410000-00052
10. Hertz L., Song D., Peng L., Chen Y. Multifactorial effects on different types of brain cells contribute to ammonia toxicity // Neurochem Res. 2017. Vol. 42, No. 3. P. 721–736. DOI: 10.1007/s11064-016-1966-1
11. Niemi A.-K. Neonatal presentations of metabolic disorders // Neoreviews. 2020. Vol. 21, No. 10. P. 649–662. DOI: 10.1542/neo.21-10-e649
12. Wajner M. Neurological manifestations of organic acidurias // Nat Rev Neurol. 2019. Vol. 15, No. 5. P. 253–271. DOI: 10.1038/s41582-019-0161-9
13. Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders // Adv Clin Chem. 2014. Vol. 67. P. 73–150. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.09.002

REFERENCES

1. Alexandrovich YuS, Pshenisnov KV, Felker EYu, et al. Urea cycle defects causing acute cerebral failure in children: case report. *Annals of Critical Care*. 2017;(1):73–79. (In Russ.) DOI: 10.21320/1818–474X-2017-1-74-80
2. Aleshina EI, Bel'mer SV, Bekhtereva MK, et al. *Neonatal'naya gastroehnterologiya*. Saint Petersburg: SPbGPMU Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, 2020. (In Russ.)
3. Degtyareva AV, Kirtbaya AR, Sokolova EV, et al. Neonatal hyperammonemia transient condition or marker of inborn errors of metabolism? *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;(1):96–102. (In Russ.) DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00013
4. Keshishyan ES. *Otsenka psikhomotornogo razvitiya rebenka rannego vozrasta v praktike pediatram*. Keshishyan ES, Sakharova ES, Alyamovskaya GA, editors. Moscow: GEHOTAR-Media, 2020. 104 p. (In Russ.)
5. Ivanov DO, Avrel'kina EV, Aleksandrovich YuS, et al. *Rukovodstvo po perinatologii. Vol. 2. 2nd edition*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2019. (In Russ.)
6. Baranov AA, Borovik TEh, Bushueva TV, et al, editors. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi federatsii. *Metodicheskie rekomendatsii. Narusheniya tsikla obrazovaniya mocheviny*. Moscow, 2022. (In Russ.)
7. Ali R, Nagalli S. *Hyperammonemia*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
8. Bélanger-Quintana A, Arrieta Blanco F, Barrio-Carreras D, et al. Recommendations for the diagnosis and therapeutic management of hyperammonaemia in paediatric and adult patients. *Nutrients*. 2022;14(13):2755. DOI: 10.3390/nu14132755
9. Brar G, Thomas R, Bawle EV, Delaney-Black V. Transient hyperammonemia in preterm infants with hypoxia. *Pediatr Res*. 2004;56:671. DOI: 10.1203/00006450-200410000-00052
10. Hertz L, Song D, Peng L, Chen Y. Multifactorial effects on different types of brain cells contribute to ammonia toxicity. *Neurochem Res*. 2017;42(3):721–736. DOI: 10.1007/s11064-016-1966-1
11. Niemi A.-K. Neonatal presentations of metabolic disorders. *Neoreviews*. 2020;21(10):649–662. DOI: 10.1542/neo.21-10-e649
12. Wajner M. Neurological manifestations of organic acidurias. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(5):253–271. DOI: 10.1038/s41582-019-0161-9
13. Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders. *Adv Clin Chem*. 2014;67:73–150. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.09.0022

◆ Информация об авторах

**Анастасия Николаевна Колчина* — аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; eLibrary SPIN: 1949-8595; e-mail: kolchina.a@mail.ru

Ольга Владимировна Халецкая — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

Вера Николаевна Борисова — студентка, педиатрический факультет. ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. E-mail: borisova.vera1999@gmail.com

◆ Information about the authors

**Anastasia N. Kolchina* — Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 10/1, Ninin and Pozharcky sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; eLibrary SPIN: 1949-8595; e-mail: kolchina.a@mail.ru

Olga V. Haletskaya — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics. Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia. eLibrary SPIN: 9342-9261; e-mail: ovh14@mail.ru

Vera N. Borisova — Student, Department of Hospital Pediatrics. Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: borisova.vera1999@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13571-80
Обзорная статья

ПОИСК НОВЫХ ТЕРАПЕВИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© З.В. Нестеренко, О.В. Лагно, Е.А. Панков

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

Для цитирования: Нестеренко З.В., Лагно О.В., Панков Е.А. Поиск новых терапевических мишеней при бронхиальной астме (обзор литературы) // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 71–80. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13571-80

Представлен обзор недавних публикаций, посвященных изучению факторов риска возникновения заболевания, механизмам, диагностике и лечению бронхиальной астмы с точки зрения молекулярной аллергологии. Рассматриваются новые концепции и проблемы в реализации экспосомной парадигмы и ее практическом применении, включая генетические и эпигенетические факторы, воздействие окружающей среды. Отмечены наиболее актуальные экспериментальные исследования, способствующие дальнейшему пониманию молекулярных и иммунных механизмов с потенциальными новыми мишенями для разработки терапевтических средств. Надежная диагностика астмы, эндотипирование заболевания и мониторинг его тяжести имеют большое значение в лечении астмы. Гетерогенность бронхиальной астмы обусловлена индивидуальной генетической и эпигенетической изменчивостью, воздействием отдельных факторов окружающей среды (зависящих от региональных характеристик, меняющихся климатических условий и распределения населения), что объясняет возникновение астмы, не связанной только с аллергией. Описана современная оценка и лечение сопутствующей/мультиморбидной астмы, включая взаимодействие с фенотипами астмы, что важно для формирования нового терапевтического персонализированного подхода прецизионной медицины и проверки прогностических биомаркеров. Даны результаты проведенных клинических испытаний, многоцентровых международных исследований на предмет использования новых подходов в диагностике астмы (биомаркеров-кандидатов) на основе молекулярной аллергологии и лечения взрослых и детей с применением биологических препаратов.

Ключевые слова: бронхиальная астма; биомаркеры; фенотипы; эндотипы; тератипы; биотерапия.

Поступила: 11.08.2022 **Одобрена:** 21.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13571-80
Review Article

SEARCH FOR NEW THERAPEUTIC TARGETS IN ASTHMA. REVIEW

© Zoia V. Nesterenko, Olga V. Lagno, Evgenii A. Pankov
St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Nesterenko ZV, Lagno OV, Pankov EA. Search for new therapeutic targets in asthma. Review. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):71-80. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13571-80

A review of recent publications devoted to the study of risk factors for the onset of the disease, mechanisms, diagnosis and treatment of asthma from the point of view of molecular allergology is presented. New concepts and problems in the implementation of the exposome paradigm and its practical application are considered, including genetic and epigenetic factors, environmental impact. The most relevant experimental studies are noted that contribute to further understanding of molecular and immune mechanisms with potential new targets for the development of therapeutic agents. Reliable diagnosis of asthma, endotyping of the disease and monitoring of its severity are of great importance in the treatment of asthma. The heterogeneity of asthma is due to individual genetic and epigenetic variability, exposure to individual environmental factors (depending on regional characteristics, changing climatic conditions and population distribution), which explains the occurrence of asthma is not associated only with allergies. The modern assessment and treatment of comorbid/multimorbid asthma is described, including interaction with asthma phenotypes, which is important for the formation of a new therapeutic personalized approach to precision medicine and testing of prognostic biomarkers. The results of clinical trials, multicenter international studies on the use of new approaches in the diagnosis of asthma (candidate biomarkers) based on molecular allergology and treatment in adults and children using biological preparations are given.

Keywords: asthma; biomarkers; phenotypes; endotypes; teratypes; biotherapy.

Received: 11.08.2022 **Revised:** 21.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

Уровень распространенности аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА), аллергический ринит и атопический дерматит, с годами значительно увеличивается [7, 8]. Патофизиология БА сложна. За последние три десятилетия лучшее понимание различных видимых проявлений (фенотипов) и механизмов (эндотипов) астмы сформировало более совершенные диагностические и терапевтические инструменты в поддержку стратифицированных/персонализированных вмешательств, основанных на распознавании различий в реакции на терапевтические действия (тератипы). Кроме того, необходимо учитывать влияние факторов окружающей среды, генетические полиморфизмы и эпигенетические факторы, способствующие развитию БА, гетерогенности фенотипирования и чувствительности к стероидам. Выявлена сложная сеть экспосом, генома, транскриптома, протеома, эпигенома и метаболома, управляющая фенотипом и эндотипом БА. Заболеваемость и распространенность астмы увеличиваются, хотя регулярное применение ингаляционных кортикостероидов (ИКС) снижает смертность. Более половины больных БА, получающих лечение, не имеют контроля заболевания, что сопряжено с высоким риском развития обострений. Современный менеджмент БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и формирование обострений. Необходимы новые методы лечения и терапевтические цели для лучшего контроля симптомов и обострений у пациентов с тяжелой астмой [4, 14].

Значительное количество исследований поддерживает необходимость разделения БА на эндотипы: тип 2 и не тип 2. Астма 2-го типа обычно характеризуется высоким уровнем эозинофилов в мокроте и крови, IgE в крови, FeNO в выдыхаемом воздухе [1, 10]. Диагноз пациентов, не страдающих 2-м типом, которые обычно не реагируют на лечение ИКС, остается сложной задачей. Некоторые исследования показали, что повышенные уровни циркулирующих интерлейкинов IL-17, IL-6, IL-23 или другие факторы, такие как бактериальная инфекция, ожирение [2], участвуют в патогенезе астмы не типа 2. Нейтрофилия, наблюдаемая у этих больных, в отличие от пациентов со 2-м типом БА, чаще связана с рецидивирующей инфекцией дыхательных путей [15, 33–35].

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в изучении клеточных и молекулярных основ аллергических заболеваний, особенно в понимании сложной регуляции воспалительных процессов. К наиболее важным открытиям, определяющим направление будущих исследований механизмов и лечения аллергического воспаления, относятся: роль анти-IL-33 при тяжелой гиперчувствительности; тимического стромального лимфопоэтина (TSLP); IL-4Pa, транслокационного белка лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT1), филаггрина [15, 23, 25, 30].

Алармин IL-33 играет центральную роль в инициировании иммунных цитокиновых и хемокиновых ответов БА типа 2, которые усугубляют течение аллергического воспаления. Повышенный уровень IL-33 приводит в действие самовоспроизводящуюся петлю усиления, которая поддерживает бронхолегочную ткань в состоянии длительного воспалительного процесса и способствует ее ремоделированию, появлению обострений. В связи с чем блокада этих рецепторов может облегчить симптомы и предотвратить обострения путем подавления стойкого воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Тезепелумаб, человеческое моноклональное антитело (против IL-25, рецептора IL-33 и/или TSLP), оценивали для лечения астмы и атопического дерматита [28].

Цитокин тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) — ключевой фактор в поддержании иммунного гомеостаза и регуляции воспалительных реакций 2-го типа на слизистых барьерах при различных аллергических заболеваниях. Накопленные данные свидетельствуют, что TSLP является критическим восходящим цитокином в иммунных клетках, таких как дендритные клетки (DC), Т-клетки, базофилы, врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2) и, совсем недавно установлено, тучные клетки. TSLP является важным регулятором функции врожденных лимфоидных клеток (ILC), непосредственно стимулирует ILC2 при индуцированном врожденном иммунно-опосредованном воспалении дыхательных путей 2-го типа [3, 12, 23].

Рецептор интерлейкина-4 альфа (IL-4Rα) играет важную роль при аллергическом воспалении, что связано с критической ролью IL-4 и его гетеродимерной цепи рецептора, связывающей цитокины, IL-4Rα в организации аллергического ответа. Терапевтические мишени для передачи сигналов IL-4/IL-4Rα были разработаны в качестве многообещающей стратегии лечения аллергических заболеваний, опосредованных Т-хелперами 2-го типа (Th2). Блокада рецептора IL-4α предотвращает сенсибилизацию, благотворно влияя на ключевые иммунологические параметры, такие как секреция иммуноглобулина и цитокинов, сразу после иммунотерапии аллергеном и длительного праймирования иммунной памяти. Препарат дупилумаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG4, нацеленное на субъединицу

IL-4Rα, ингибирует передачу сигналов IL-4 путем связывания с IL-4Rα. Дупилумаб снижает локальные провоспалительные биомаркеры 2-го типа при аллергических заболеваниях, в том числе при БА [5, 6, 9, 35].

Дисфункция эпителиального барьера, через который проникают аллергены и микробы, приводит к высвобождению цитокинов 2-го типа, которые вызывают аллергическое воспаление и развитие анафилаксии. Филаггрин имеет решающее значение для структуры и функции рогового слоя, который обеспечивает физический барьер, играет важную роль в патогенезе различных аллергических заболеваний. Мутации гена филаггрина (FLG) являются значительным фактором риска аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит, астма, аллергический ринит. Кроме того, варианты потери функции гена филаггрина модифицируют влияние грудного вскармливания на риск развития экземы в раннем детстве. Филаггрин широко известен не только как ключевой генетический фактор риска БА, но и модификатор клинического течения БА [9, 26, 31, 39].

Омикс-технологии в диагностике бронхиальной астмы

В лечении БА перспективными представляются такие направления, как генная терапия и монотерапия биологическими препаратами с использованием в диагностике омикс-технологий. Применение тестов на основе антигенов в диагностике БА (component-resolved-diagnostics, CRD, — это мультиплексные анализы молекулярных аллергенов), позволяет клиницистам одновременно обнаруживать несколько аллергенов в одном тесте [17, 23, 32, 36].

Клеточные тесты: тест активации базофилов (BAT), анализ высвобождения гистамина (HRA) и тест активации тучных клеток (MAT) добавляют значительную диагностическую ценность к методам тестирования на основе IgE [12, 18, 23].

Традиционные подходы к лечению атопических заболеваний сосредоточены на лечении пациентов с учетом фенотипа или наблюдаемых характеристик заболевания, однако, несмотря на сходные клинические симптомы и внешний вид, у нескольких пациентов может быть разный ответ на лечение и проявление траектории заболевания. Например, атопические заболевания могут быть симптомами одной и той же патологии. Это наблюдается при атопическом дерматите, который впервые проявляется в младенчестве с прогрессированием до пищевой аллергии, астмы и аллергического ринита [19, 20]. Таким образом, патофизиологическая гетерогенность внутри каждого атопического фенотипа сместила усилия ученых с лечения определенных групп пациентов, основанных на клинических наблюдениях, на выявлении основных механизмов и биомаркеров, что дает возможность лучше ориентироваться в диагностике, лечении и прогнозе у отдельных пациентов. Достигнутый прогресс в биоинформационных технологиях позволил генерировать и анализировать крупномасштабные наборы биологических данных [10, 15, 18, 20, 21, 36].

С персонализированной или точной медициной появление технологий, которые идентифицируют биомаркеры для диагностики или мониторинга эффективности лечения, произвело революцию во многих областях медицины, особенно в диагностике аллергических заболеваний. Сегодня эти технологии обычно называют «омикс-технологиями» (Omics), являющимися важной движущей платформой последних разработок, позволяющие исследовать на молекулярном уровне белки, липиды и малые молекулы, включая бесчисленное множество последовательностей ДНК и РНК. Омикс-технологии предназначены для эмпирического анализа больших наборов патофизиологических данных, включая генетический состав (геномика), эпигенетические модификации (эпигеномика), экспрессию генов и белков (транскриптомика и протеомика соответственно), продукцию метаболитов (метаболомика) и микробиоты (микробиомика). В отличие от традиционных, основанных на гипотезах и редукционистских методах, омический подход к биологическим исследованиям является целостным, интегративным, что помогает характеризовать и количественно определять широкий спектр клеточных компонентов из одного биологического образца с целью выявления сложных закономерностей и ассоциаций, точнее определять эндотипы астмы; принимать решения о лечении с учетом основного патологического механизма, расшифровывать профиль сенсибилизации на молекулярном уровне, прогнозировать ургентные аллергические реакции, оценивать тяжесть состояния, определять объективные показания и противопоказания к назначению аллерген-специфической иммунотерапии, а также максимально индивидуализировать лечение [1, 17, 21, 27, 32, 36].

Терапия бронхиальной астмы. Новое направление

Острую проблему в астмалогии составляет тяжелое течение БА. Тяжелая астма, определяемая критериями ERS/ATS как астма, требующая эскалации до 5-й ступени медикаментозной терапии (высокие дозы ИКС в сочетании со вторым конт-

ролирующим средством и/или дополнительной терапией системными кортикостероидами) для поддержания контроля, или астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на использование препаратов, рекомендованных в объеме 5-й ступени терапии БА. Побочные эффекты из-за чрезмерной терапии кортикостероидами (часто в результате комбинированной назальной, накожной и/или ингаляционной терапии) признаны основной причиной огромных затрат в здравоохранении. Оптимизации терапии тяжелой астмы (то есть сокращению использования стероидов) в последние десятилетия уделяется значительное внимание с использованием целенаправленных подходов (биологических препаратов) [9, 24, 35, 38].

Глюкокортикоиды в основном используются на всех этапах лечения астмы. В соответствии с опосредованным подавлением стероидами продукции цитокинов Th2-клетками БА в настоящее время считается контролируемым заболеванием, учитывая эффективность и безопасность терапии на основе ИКС. Однако примерно 10 % пациентов с астмой неадекватно реагируют на стероиды и другие существующие терапевтические средства [24].

Нацеливание на активированные клетки, устойчивые к лечению стероидами, можно рассматривать как многообещающую стратегию для решения проблем, которые продолжают препятствовать эффективной терапии астмы.

Недавно обнаружена повышенная экспрессия переносчика аминокислот L-типа (L-typeamino-acid-transporter — LAT1) в активированных Т-клетках. LAT1 регулирует включение различных незаменимых аминокислот в клетки, потенциально способствуя развитию аллергического воспаления, опосредованного Т-клетками. Создание ингибитора LAT1 позволит использовать препарат в лечении БА, включая стероид-резистентные эндотипы [22, 29].

Благодаря разработке и внедрению новых аналитических подходов для оценки биологических проб (анализ микробиома респираторного тракта, эпигенетических факторов) и новых биостатистических методов удалось установить различные эндотипы БА: атопической/неатопической БА и эозинофильной/неэозинофильной БА. В формировании неатопической БА могут участвовать не один, а несколько эндотипов. В основе Т2-типа астмы лежит активное вовлечение Th2-клеток и цитокинов 2-го типа, включая IL-4, IL5 и IL-13, вызывающих переключение на класс IgE, рекрутирование эозинофилов в очаги воспаления и продукцию слизи. IgE-опосредованная активация тучных клеток является ключевым каскадом, вызывающим аллергические реакции [11].

В дополнение к клеткам Th2 был идентифицирован другой клеточный источник цитокинов типа 2: аллергены, загрязнители и микроорганизмы, стимулирующие бронхиальные эпителиальные клетки к высвобождению IL-25, IL-33 и стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP), которые активируют врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2) и, в свою очередь, способствуют высвобождению цитокинов типа 2. В отличие от клеток Th2, стероиды незначительно подавляют ILC2-опосредованную продукцию цитокинов 2-го типа. Эти результаты согласуются со значительной эффективностью биопрепаратов в отношении цитокинов типа 2 у пациентов со стероидорезистентной астмой [25, 30, 37].

Эндотип, отличный от Т2, относится как к пациентам с нейтрофильным, так и малогранулоцитарным воспалительным паттерном дыхательных путей. Детская астма фенотипически более разнообразна и имеет сложную патофизиологию. Астма с преобладанием нейтрофилов — наиболее тяжелый фенотип у детей с плохой реакцией на кортикостероиды [38]. Меньше известно о биомаркерах малогранулоцитарной астмы. Роль биомаркеров в эндотипе, отличном от типа 2, еще предстоит полностью выяснить [24, 34, 38].

Субпопуляции Th-клеток, которые продуцируют цитокины, отличные от 2-го типа, также могут способствовать развитию аллергического воспаления без накопления эозинофилов. Клетки Th17 вовлечены в патологию астмы, отличную от Т2, посредством продукции IL-17A, IL-17E и IL-22. Было показано, что IL-17A активируется в дыхательных путях и мокроте пациентов с астмой средней и тяжелой степени. IL-17A стимулируют бронхиальные фибробласты к продукции профибротических цитокинов и непосредственно повышают сократимость гладкой мускулатуры дыхательных путей. Примечательно, что лечение стероидами не подавляет Th17-опосредованные ответы [10, 33].

Поэтому в качестве новой стратегии лечения стероидорезистентной астмы было исследовано потенциальное использование антител против IL-17A и его рецептора. Так, препарат бродалумаб, моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-17, одобренное для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени, не смог продемонстрировать высокую эффективность у пациентов с астмой средней и тяжелой степени в первом клиническом испытании; однако следует рассмотреть возможность проведения дальнейших исследований с адекватным набором пациентов с Th17-клеточно-зависимым эндотипом [13].

Астма не Т2-типа вызывает острую необходимость в поиске потенциальных мишеней для

лекарств, поскольку такие пациенты демонстрируют сниженный ответ на терапию, нацеленную на цитокины 2-го типа.

Проходит клиническое испытание препарат JPH203, который может эффективно подавлять вызванную аллергеном гиперреактивность дыхательных путей и носа. JPH203 также подавляет продукцию IFN-γ активированными Т-клетками человека, что свидетельствует об участии LAT1 в других механизмах устойчивости к стероидам. Фармакологическое ингибирование LAT1 — это новая многообещающая стратегия контроля аллергических и воспалительных заболеваний. Необходимы дальнейшие углубленные исследования JPH203, включая изучение его эффективности, фармакокинетики и лекарственных форм для установления потенциального применения этого препарата в терапии трудноизлечимой астмы [16, 22, 29].

Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило несколько биологических препаратов для лечения различных атопических расстройств: дупилумаб-моноклональное антитело IgG4 человека, направленное против α-цепи рецептора IL-4; три продукта против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб) [6, 9, 35].

Однако выбор биопрепаратов для детей, нуждающихся в терапии в объеме 5-й ступени, ограничен 3 препаратами: омализумабом, дупилумабом и меполизумабом.

K.J. Flores и соавт. [19] заявили, что вполне вероятно, что биопрепараты станут альтернативой операции на пазухах при хроническом риносинусите с полипозом носа, который становится частым сопутствующим заболеванием тяжелой астмы.

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy & Clinical Immunology — EAACI) недавно выпустила свои рекомендации по использованию биологических препаратов при тяжелой астме. Рекомендации следуют подходу GRADE для каждого заболевания и каждого исхода. Кроме того, предлагается алгоритм управления за использованием биологических препаратов в клинике [13, 18, 29, 35].

В качестве основного будущего направления лечения пациентов с аллергическими заболеваниями рассматриваются подходы, использующие генную терапию [39]. В вакцине PVX108 используются фрагменты белка аллергена, специально сконструированные таким образом, чтобы, избегая влияния на тучные клетки и базофилы, снизить чувствительность иммунной системы. Вакцина исследована на безопасность, и сейчас идет очередной этап клинических испытаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно отметить, что за последнее десятилетие отмечен необычайный прогресс в раскрытии клеточных и молекулярных механизмов иммунной регуляции. Сегодня особенности аллергии и клинической иммунологии являются частью прецизионной медицины, которая разделяет болезни на конкретные подмножества и диагнозы, на новые варианты таргетной терапии, такие как биологические препараты и малые молекулы. При разработке лекарств в настоящее время происходит переход от использования химических веществ к биологическим. В прошлые десятилетия не было значительных прорывов в лечении пациентов с аллергическими заболеваниями, но сегодня наблюдается успех от применения основных биологических препаратов и новых методов иммунотерапии, специфичных для аллергенов. Важные будущие направления исследований будут включать дополнительные изыскания в разработке новых биологических препаратов, генной, иммунной терапии с применением омикс-технологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. spulmo.ru [Электронный ресурс]. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации РФ. 2021. Доступ по ссылке: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf
2. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение и у детей. Механизмы взаимосвязи // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 1. С. 62–83.

3. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абаева З.Р., и др. Иммунокоррекция в педиатрии. Москва: Медицина для всех, 2001.
4. Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. EAACI-2018 // Педиатр. 2019. Т. 10, № 4. С. 103–110. DOI: 10.17816/PED104103-110
5. Нестеренко З.В., Моисеенкова Ю.А., Ащепкова О.М., и др. Опыт использования биопрепарата в лечении атопического заболевания с дерматореспираторным синдромом // Медицина: теория и практика. 2022. Т. 7, № 2. С. 38–44. DOI: 10.56871/7775.2022.44.54.005
6. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей // Медицинский совет. 2018. № 17. С. 192–199. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-192-198
7. Титова О.Н., Куликов В.Д. Динамика показателей заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы взрослого населения Северо-Западного федерального округа // Медицинский альянс. 2021. Т. 9, № 3. С. 31–39. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-31-39
8. Титова О.Н., Куликов В.Д. Заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания взрослого населения Санкт-Петербурга // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 3. С. 42–48. DOI: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-42-48
9. Agache I., Akdis C.A., Akdis M., et al. EAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma // Allergy. 2020. Vol. 76, No. 1. P. 1–31. DOI: 10.1111/all.14425
10. Agache I., Eguiluz-Gracia I., Cojanu C., et al. Advances and highlights in asthma in 2021 // Allergy. 2021. Vol. 76, No. 11. P. 3390–3407. DOI: 10.1111/all.15054
11. Akdis C.A., Arkwright P.D., Brüggen M.-C., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // Allergy. 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1582–1605. DOI: 10.1111/all.14318
12. Bahri R., Custovic A., Korosec P., et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis // J Allergy Clin Immunol. 2018. Vol. 142, No. 2. P. 485–496.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.043
13. Busse W.W., Holgate S., Kerwin E., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma // Am J Respir Crit Care Med. 2013. Vol. 188, No. 11. P. 1294–1302. DOI: 10.1164/rccm.201212-2318OC
14. Cevhertas L., Ogulur I., Maurer D.J., et al. Advances and recent developments in asthma in 2020 // Allergy. 2020. Vol. 75, No. 12. P. 3124–3146. DOI: 10.1111/all.14607
15. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., et al. Th17 cells: New players in asthma pathogenesis // Allergy. 2011. Vol. 66, No. 8. P. 989–998. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02576. x
16. De Lucía Finkel P., Xia W., Jefferies W.A. Beyond Unconventional: What Do We Really Know about Group 2 Innate Lymphoid Cells? // J Immunol. 2021. Vol. 206, No. 7. P. 1409–1417. DOI: 10.4049/jimmunol.2000812
17. Dhar S., Larché M. PVX108 peptide immunotherapy significantly reduces markers of peanut-induced anaphylaxis in a dose-dependent manner // J Allergy Clin Immunol. 2019. Vol. 143, No. 2. ID AB426. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.959
18. Flores Kim J., McCleary N., Nwaru B.I., et al. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review // Allergy. 2018. Vol. 73, No. 8. P. 1609–1621. DOI: 10.1111/all.13399
19. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma // Allergy. 2019. Vol. 74, No. 12. P. 2312–2319. DOI: 10.1111/all.13875
20. Gomes-Belo J., Hannachi F., Swan K., Santos A.F. Advances in food allergy diagnosis // Curr Pediatr Rev. 2018. Vol. 14, No. 3. P. 139–149. DOI: 10.2174/1573396314666180423105842
21. Jappe U., Breiteneder H. Peanut Allergy-Individual molecules as a key to precision medicine // Allergy. 2019. Vol. 74, No. 2. P. 216–219. DOI: 10.1111/all.13625
22. Hayashi K., Jutabha P., Endou H., et al. LAT1 is a critical transporter of essential amino acids for immune reactions in activated human T cells // J Immunol. 2013. Vol. 191, No. 8. P. 4080–4085. DOI: 10.4049/jimmunol.1300923
23. Han X., Krempski J.W., Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation // Allergy. 2020. Vol. 75, No. 12. P. 3100–3111. DOI: 10.1111/all.14632
24. Henderson I., Caiazzo E., McSharry C., et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? // Pharmacol Res. 2020. Vol. 160. ID105189. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105189
25. Hong H., Liao S., Chen F., et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation // Allergy. 2020. Vol. 75, No. 11. P. 2794–2804. DOI: 10.1111/all.14526
26. Howard T.D., Koppelman G.H., Xu J., et al. Gene-gene-interaction in asthma: IL4RAandIL13 in a Dutch population with asthma // Am J Hum Genet. 2002. Vol. 70, No. 1. P. 230–236. DOI: 10.1086/338242
27. Hussain M., Borcard L., Walsh K.P., et al. Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy // J Allergy Clin Immunol. 2018. Vol. 141, No. 1. P. 223–234.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.035

28. Kabata H., Moro K., Fukunaga K., et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation // Nat Commun. 2013. Vol. 4. ID2675. DOI: 10.1038/ncomms3675
29. Kaminuma O., Nishimura T., Saeki M., et al. L-type amino acid transporter 1 (LAT1)-specific inhibitor is effective against T cell-mediated nasal hyperresponsiveness // Allergol Int. 2020. Vol. 69, No. 3. P. 455–458. DOI: 10.1016/j.alit.2019.12.006
30. Khodoun M.V., Tomar S., Tocker J.E., et al. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33 // J Allergy Clin Immunol. 2018. Vol. 141, No. 1. P. 171–179. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.046
31. Kono M., Akiyama M., Inoue Y., et al. Filaggrin gene mutations may influence the persistence of food allergies in Japanese primary school children // Br J Dermatol. 2018. Vol. 179, No. 1. P. 190–191. DOI: 10.1111/bjd.16375
32. Long A., Bunning B., Borro M., et al. The future of omics for clinical practice // Ann Allergy Asthma Immunol. 2019. Vol. 123, No. 6. P. 535–536. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.016
33. Molet S., Hamid Q., Davoine F., et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines // J Allergy Clin Immunol. 2001. Vol. 108, No. 3. P. 430–438. DOI: 10.1067/mai.2001.117929
34. Nabe T. Steroid-Resistant Asthma and Neutrophils // Biol Pharm Bull. 2020. Vol. 43, No. 1. P. 31–35. DOI: 10.1248/bpb. b19-00095
35. Papadopoulos N.G., Barnes P., Canonica G.W., et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma // Allergy. 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1555–1563. DOI: 10.1111/all.14256
36. Pfaar O., Agache I., de Blay F., et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond // Allergy. 2019. Vol. 74, No. S108. P. 3–25. DOI: 10.1111/all.14077
37. Pusceddu I., Dieplinger B., Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans // Clin Chim Acta. 2019. Vol. 495. P. 493–500. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.023
38. Su M.-W., Lin W.-C., Tsai C.-H., et al. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression // Allergy. 2018. Vol. 73, No. 10. P. 2024–2032. DOI: 10.1111/all.13439
39. Suaini N.H.A., Wang Y., Soriano V.X., et al. Genetic determinants of paediatric food allergy: a systematic review // Allergy. 2019. Vol. 74, No. 9. P. 1631–1648. DOI: 10.1111/all.13767

REFERENCES

1. spulmo.ru [Internet]. *Bronkhial'naya astma. Klinicheskie rekomendatsii RF*. 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf (In Russ.)
2. Kosenkova TV, Movikova VP. Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(1):62–83. (In Russ.)
3. Kostinov MP, Bulgakova VA, Abaeva ZR, et al. *Immunokorrektsiya v pediatrii*. Moscow: Meditsina dlya vsekh, 2001. (In Russ.)
4. Nesterenko ZV, Bulatova EM, Lagno OV. Development of a new conceptual platform in asthmology. EAACI 2018. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4): 103–110. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED104103-110
5. Nesterenko ZV, Moiseenkova YuA, Ashchepkova OM, et al. Experience of using a biopreparat in the treatment of atopic disease with dermatorespiratory syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2022;7(2):38–44. (In Russ.) DOI: 10.56871/7775.2022.44.54.005
6. Surovenko TN, Glushkova EF. New possibilities for asthma therapy in children. *Medical Council*. 2018;(17):192–199. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-192-198
7. Titova ON, Kulikov VD. Bronchial asthma incidence and mortality dynamics in adult population of the North-Western federal district. *Medical Alliance*. 2021;9(3):31–39. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-31-39
8. Titova ON, Kulikov VD. Morbidity and mortality from respiratory diseases adult population of St. Petersburg. *Medical Alliance*. 2019;7(3):42–48. (In Russ.) DOI: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-42-48
9. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2020;76(1):1–31. DOI: 10.1111/all.14425
10. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021;76(11):3390–3407. DOI: 10.1111/all.15054
11. Akdis CA, Arkwright PD, Brüggen M-C, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020;75(7):1582–1605. DOI: 10.1111/all.14318
12. Bahri R, Custovic A, Korosec P, et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):485–496. e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.043
13. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1294–1302. DOI: 10.1164/rccm.201212-2318OC
14. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*. 2020;75(12):3124–3146. DOI: 10.1111/all.14607

15. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: New players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011;66(8): 989–998. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x
16. De Lucía Finkel P, Xia W, Jefferies WA. Beyond Unconventional: What Do We Really Know about Group 2 Innate Lymphoid Cells? *J Immunol*. 2021;206(7): 1409–1417. DOI: 10.4049/jimmunol.2000812
17. Dhar S, Larché M. PVX108 peptide immunotherapy significantly reduces markers of peanut-induced anaphylaxis in a dose-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2): AB426. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.959
18. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, et al. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review. *Allergy*. 2018;73(8):1609–1621. DOI: 10.1111/all.13399
19. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312–2319. DOI: 10.1111/all.13875
20. Gomes-Belo J, Hannachi F, Swan K, Santos AF. Advances in food allergy diagnosis. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):139–149. DOI: 10.2174/1573396314666180423105842
21. Jappe U, Breiteneder H. Peanut Allergy-Individual molecules as a key to precision medicine. *Allergy*. 2019;74(2):216–219. DOI: 10.1111/all.13625
22. Hayashi K, Jutabha P, Endou H, et al. LAT1 is a critical transporter of essential amino acids for immune reactions in activated human T cells. *J Immunol*. 2013;191(8): 4080–4085. DOI: 10.4049/jimmunol.1300923
23. Han X, Krempski JW, Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. *Allergy*. 2020;75(12):3100–3111. DOI: 10.1111/all.14632
24. Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? *Pharmacol Res*. 2020;160:105189. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105189
25. Hong H, Liao S, Chen F, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy*. 2020;75(11): 2794–2804. DOI: 10.1111/all.14526
26. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, et al. Gene-gene-interaction in asthma: IL4RAandIL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet*. 2002;70(1): 230–236. DOI: 10.1086/338242
27. Hussain M, Borcard L, Walsh KP, et al. Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):223–234.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.035
28. Kabata H, Moro K, Fukunaga K, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun*. 2013;4:2675. DOI: 10.1038/ncomms3675
29. Kaminuma O, Nishimura T, Saeki M, et al. L-type amino acid transporter 1 (LAT1)-specific inhibitor is effective against T cell-mediated nasal hyperresponsiveness. *Allergol Int*. 2020;69(3):455–458. DOI: 10.1016/j.alit.2019.12.006
30. Khodoun MV, Tomar S, Tocker JE, et al. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):171–179. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.046
31. Kono M, Akiyama M, Inoue Y, et al. Filaggrin gene mutations may influence the persistence of food allergies in Japanese primary school children. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):190–191. DOI: 10.1111/bjd.16375
32. Long A, Bunning B, Borro M, et al. The future of omics for clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(6):535–536. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.016
33. Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(3):430–438. DOI: 10.1067/mai.2001.117929
34. Nabe T. Steroid-Resistant Asthma and Neutrophils. *Biol Pharm Bull*. 2020;43(1):31–35. DOI: 10.1248/bpb. b19-00095
35. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(7):1555–1563. DOI: 10.1111/all.14256
36. Pfaar O, Agache I, de Blay F, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. *Allergy*. 2019;74(S108):3–25. DOI: 10.1111/all.14077
37. Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clin Chim Acta*. 2019;495:493–500. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.023
38. Su M-W, Lin W-C, Tsai C-H, et al. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression. *Allergy*. 2018;73(10): 2024–2032. DOI: 10.1111/all.13439
39. Suaini NHA, Wang Y, Soriano VX, et al. Genetic determinants of paediatric food allergy: a systematic review. *Allergy*. 2019;74(9):1631–1648. DOI: 10.1111/all.13767

◆ Информация об авторах

**Зоя Васильевна Нестеренко* — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9522-897X;
e-mail: zvnesterenko@gmail.com

Ольга Васильевна Лагно — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: olga1526@yandex.ru

Евгений Альбертович Панков — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: avas7@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Zoia V. Nesterenko* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9522-897X;
e-mail: zvnesterenko@gmail.com

Olga V. Lagno — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
E-mail: olga1526@yandex.ru

Evgenii A. Pankov — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Faculty Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.
E-mail: avas7@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13581-97
Обзорная статья

ЭНДОМЕТРИОЗ И АДЕНОМИОЗ: ОБЩИЕ ЧЕРТЫ И РАЗЛИЧИЯ

© В.А. Дерябина, Т.В. Брус, С.С. Пюрвеев

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

Для цитирования: Дерябина В.А., Брус Т.В., Пюрвеев С.С. Эндометриоз и аденомиоз: общие черты и различия // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 81–97. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13581-97

Эндометриоз и аденомиоз — заболевания гинекологического профиля, представляющие собой эктопию эндометриоидной ткани и долгое время считавшиеся разными проявлениями единого процесса. Лишь недавно ученые начали выдвигать теории о неодинаковом происхождении этих патологий. При эндометриозе слизистая оболочка матки распространяется за ее пределы — в основном, на яичники, фаллопиевы трубы и мочевой пузырь. При аденомиозе узлы прорастают в мышечную стенку матки и утолщают ее. За пределы матки они не выходят. Оба состояния могут вызывать сильную боль из-за местного воспаления, отека и образования спаек в брюшной полости. Единственный надежный способ подтвердить диагноз эндометриоза — инвазивная диагностическая лапароскопия с последующей биопсией образца тканей. Напротив, увеличенную матку с узлами аденомиоза можно оценить даже при обычном осмотре, и на УЗИ или МРТ они визуализируются отчетливо. Очевидно, что, несмотря на различие патофизиологических и молекулярных механизмов, эндометриоз и аденомиоз имеют схожие причины возникновения, клинику и влияние на репродуктивную систему женского организма, что значительно затрудняет как диагностику, так и лечение этих заболеваний.

В обзоре приведена сравнительная характеристика эндометриоза и аденомиоза по распространенности, этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, влиянию на фертильность и по экспериментальному моделированию, полученная из отечественных и зарубежных источников.

Понимание патофизиологии аденомиоза и эндометриоза открывает дополнительные возможности для диагностики, профилактики и лечения. Разработка новых методов диагностики, основанных на современных высокотехнологичных методах, позволит на доклинической стадии и в кратчайшие сроки устанавливать диагноз, прогнозировать заболевание и проводить адекватное лечение в зависимости от гистологической картины.

Ключевые слова: эндометриоз; аденомиоз; эктопия эндометрия; моделирование; крысы; фертильность.

Поступила: 17.08.2022 **Одобрена:** 14.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13581-97
Review Article

ENDOMETRIOSIS AND ADENOMYOSIS: COMMON AND DISPARATE FEATURES

© Viktoriya A. Deryabina, Tatiana V. Brus, Sarng S. Pyurveev

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

For citation: Deryabina VA, Brus TV, Pyurveev SS. Endometriosis and adenomyosis: common and disparate features. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):81-97. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13581-97

Endometriosis and adenomyosis are diseases of the gynecological profile, which are ectopic endometrioid tissue and have long been considered tangible manifestations of the process. Only recently have scientists begun to put forward a theory about the unequal origin of these pathologies. In endometriosis, the lining of the uterus extends beyond it, mainly to the ovaries, fallopian tubes, and bladder. With adenomyosis, the nodes grow into the muscular wall of her uterus and thicken. They do not go outside the uterus. Both conditions cause severe pain due to local inflammation, swelling and adhesions in the abdominal cavity. The only reliable way to identify the diagnosis of endometriosis is invasive exploratory laparoscopy with biopsy of tissue samples. In contrast, an enlarged uterus with adenomyotic nodules can be assessed even on routine examination, and on ultrasound or MRI they are visualized in the report. Obviously, despite the high frequency of pathophysiological and molecular mechanisms, endometriosis and adenomyosis has rare causes, clinics and effects on the reproductive system of the female body, which significantly reduces the risk and treatment of diseases.

The review provides a comparative characteristic of endometriosis and adenomyosis in terms of prevalence, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, effects on fertility and experimental modeling, obtained from domestic and foreign sources.

Understanding the pathophysiology of adenomyosis and endometriosis opens up additional possibilities for diagnosis, prevention, and treatment. The development of new diagnostic methods based on modern high-tech methods allows us to assume a preclinical stage and identify the diagnosis, predict and carry out adequate treatment depending on the histological picture.

Keywords: endometriosis; adenomyosis; endometrial ectopia; modeling; rats; fertility.

Received: 17.08.2022 **Revised:** 14.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

Эндометриоз и аденомиоз — распространенные во всем мире заболевания гинекологического профиля. Оба состояния патологоанатомически характеризуются эктопией ткани эндометрия. Эндометриоз — наличие эндометрия вне слизистой оболочки тела матки [5]. Существует несколько классификаций, по одной из которых эндометриоз подразделяется на генитальный, с вовлечением в процесс органов малого таза, и экстрагенитальный, с распространением, в частности, на органы брюшной полости [7]. Ранее под термином «генитальный эндометриоз» было принято понимать «аденомиоз» [8, 9]. Однако в последние годы активно распространилось мнение, что аденомиоз необходимо рассматривать как отдельное заболевание, сущность которого заключается в расположении желез и стромы эндометрия в толще миометрия [10–12]. Некоторые ученые считают устаревшей приведенную выше классификацию, так как сейчас термин «эндометриоз» наиболее точно выражает то, что раньше обозначали термином «наружный генитальный эндометриоз» [11, 12].

Согласно современной статистике, сочетание двух данных состояний у одной пациентки наблюдается в 70–80 % случаев [13]. Существует ряд исследовательских работ, подтверждающих, что у пациенток с эндометриозом аденомиоз обнаруживается в 2,5 раза чаще. Эта информация может стать основой предположений о том, что рассмотренные нозологические формы — фенотипы одного заболевания [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На сегодняшний день эндометриоз и аденомиоз занимают лидирующие места среди гинекологических патологий. С каждым годом частота заболеваемости неуклонно растет [78–80]. Распространенность аденомиоза колеблется от 20 до 25 % среди женщин репродуктивного возраста [73–75]. Средний возраст пациенток с диагнозом «аденомиоз» составляет около 40 лет: 24,4 % женщин в возрасте 40 лет и старше, 22 % — моложе 40 лет. По результатам гистологического анализа материала матки после гистерэктомии распространенность аденомиоза составляет от 5 до 70 % (в среднем 20–25 %) [70, 71].

Одна из интересных особенностей, на которой ранее акцентировали внимание специалисты, — девушки подросткового возраста (младше 20 лет) и пожилые женщины (старше 60 лет) имели близкую к нулевой статистику по заболеваемости [81]. В настоящее время все чаще врачи обнаруживают случаи подросткового эндометриоза/аденомиоза [6, 76, 77]. Стоит упомянуть, что многие случаи аденомиоза вызывают сложности при статистическом учете, в том числе и за счет сочетания заболевания с другими гинекологическими патологиями [70, 72, 73, 82].

Эндометриоз встречается у 5–10 % женской популяции [70]. К сожалению, подавляющее большинство публикаций, предосталяющих статистику по эндометриозу в России, рассматривают диагноз «аденомиоз» как частный случай основного заболевания, поэтому подлинные данные рассмотреть не предоставляется возможным.

Эпидемиологически два заболевания объединены одним обстоятельством: четкую статистику заболеваемости как в случае эндометриоза, так и в случае аденомиоза в современных реалиях установить нельзя. Несмотря на то что по всему миру эти заболевания считаются одними из самых распространенных в гинекологии, из-за недостаточной изученности патологий возникают трудности как при статистических учетах, так и при диагностике. На данный момент не существует единых критериев постановки диагноза при помощи неинвазивных методов. Очередной трудностью на пути к достоверной диагностике выступает многообразие симптомов, в том числе неспецифических. Неправильная тактика лечения вызывает осложнения и так непростого по течению заболевания, приводит к его прогрессированию. По данным исследований, анализирующих работу врачей, знания многих специалистов о данных патологиях оказались недостаточными. В ходе опроса 63 % врачей общей практики признались, что испытывают трудности в постановке диагноза и последующем лечении больных эндометриозом. Недостаточная осведомленность о симптомах заболевания приводит к неправильной диагностике без использования ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. Как следствие, аденомиоз и эндометриоз становятся патологоанатомическими диагнозами, в подавляющем большинстве случев обнаруженными после гистерэктомии [70, 75, 77–80].

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПРОИСХОЖДЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА И АДЕНОМИОЗА

Эндометриоз и аденомиоз считались единым заболеванием до начала XX в. [17]. Прежде чем описать клинические проявления и предложить варианты хирургического лечения аденомиоза, канадский гинеколог T.S. Cullen один из первых выдвинул теорию происхождения этого заболевания. Он предположил, что строма и железы эндометрия могут проникать в подлежащий миометрий.

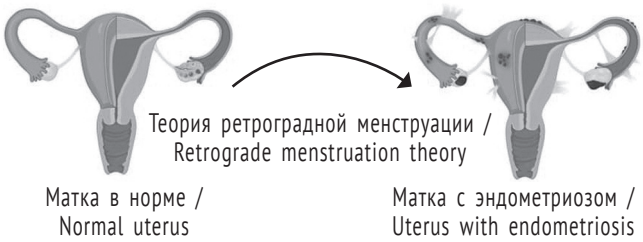


Рис. 1. Объяснение происхождения эндометриоза при помощи теории ретроградной менструации

Fig. 1. Rationalizing the origin of endometriosis retrograde menstruation theory

Тем не менее его современники оспаривали данное заключение, так как считали, что патогенез состоит в смещении мезонефральных протоков, являющихся закладкой эндометрия, во время эмбриогенеза. Эндометриальное происхождение аденомиоза было установлено лишь в 1920-х годах [14, 19–21]. В 1925 г. вводится термин «аденомиоз» для описания инвазии эндометрия в миометрий. Спустя 2 года, в 1927-м, выдвигается гипотеза, подтверждающая различия патогенеза аденомиоза и эндометриоза — теория ретроградной менструации [15, 17, 18, 22]. Эта теория, также называемая имплантационной, объясняет происхождение эндометриоза и *является основной на данный момент*. Она состоит в том, что за счет ретроградной менструации фрагменты функционального слоя эндометрия могут проходить в брюшную полость через маточные трубы, после чего отторгнутые фрагменты адгезируются на поверхности брюшины и происходит их инвазия с последующей васкуляризацией и формированием эндометриоидного очага [2, 16, 23, 24]. Данная теория нашла отклик и получила широкое распространение (рис. 1). Поскольку она не объясняет патогенез аденомиоза, две нозологические формы стали считаться не связанными друг с другом самостоятельными заболеваниями [14, 15, 17, 25].

Современное гистологическое определение аденомиоза было предложено лишь в 1972 г. Утверждалось, что аденомиоз характеризуется «…доброкачественной инвазией эндометрия в миометрий, приводящей к диффузно увеличенной матке, в которой микроскопически обнаруживаются эктопические, неопластические эндометриальные железы и строма, окруженные гипертрофированным и гиперпластическим миометрием». После введения этого термина оба понятия отграничились окончательно [3, 14, 27].

Несмотря на распространенность обоих заболеваний, очевидно, что эндометриоз вызывал больший интерес у ученых. Это объясняет лучшую изученность его патогенеза в сравнении с аденомиозом. Поэтому целесообразно будет подробнее рассмотреть информацию, освещающую происхождение последнего.

Таким образом, в настоящее время существуют две конкурирующие теории, объясняющие патогенез аденомиоза: метаплазии и инвагинации [27, 28].

Первая предполагает, что аденомиотические поражения могут возникать вследствие метаплазии смещенных эмбриональных плюрипотентных остатков (мюллеров проток) или дифференцировки взрослых стволовых клеток эндометрия, которые идиопатически движутся к миометрию, а не к функциональному слою [27, 63, 64].

Как известно, эндометрий берет начало из слившихся парамезонефральных протоков. Во время их слияния некоторые клетки размещаются в миометрии, что в будущем приводит к развитию аденомиоза [56, 65, 66, 74]. Таким образом, уже во взрослом миометрии эмбриональные предшественники могут претерпевать метапластические изменения, что и приводит к образованию эктопической ткани эндометрия.

С другой стороны, взрослые стволовые клетки обладают потенциалом для дифференцировки в функциональный эндометрий. То есть находясь в базальном эндометрии, прилегающем к миометрию, они могут проникать в нижележащий слой, пролиферировать и дифференцироваться в очаги аденомиоза [56, 67–69].

За время исследований было предложено несколько механизмов, которые могут индуцировать перемещение взрослых стволовых клеток эндометрия в миометрий. Один из них лежит в основе теории повреждения и восстановления тканей.

Концепция инвагинации базируется на Теории повреждения и восстановления тканей (Tissue injury and repair theory — TIAR) [27, 29–31]. Согласно этой теории, аденомиоз — это результат инвагинации базального слоя эндометрия в миометрий через измененную, поврежденную или отсутствующую зону соединения (junctional zone — JZ) [34–36] с последующим образованием эктопических аденомиотических поражений и индуцированием гипотрофии и дисфункции миоцитов [32, 33].

Теория повреждения и восстановления тканей основана на нескольких постулатах. Первый из них говорит о том, что матка состоит из архиметры и неометры — двух филогенетически и онтогенетически различных слоев. Неометра — расположенная снаружи часть миометрия немюллеровского происхождения. Развивающаяся из мюллеровых протоков архиметра включает в себя эндометрий, зону соединения (JZ) и субваскулярный слой миометрия. Она участвует в процессах пролиферации

и дифференцировки эндометрия и обеспечивает перистальтику матки на протяжении менструального цикла [40, 41].

Второй и третий постулаты касаются перистальтики матки, ее изменении и значении в репродукции. В качестве регулятора сокращений выступает зона соединения (JZ), как часть архиметры. Она играет решающую роль в транспортировке сперматозоидов. Матке здоровых женщин во время менструации присуща низкая перистальтическая активность, в то время как у женщин как с эндометриозом, так и с аденомиозом она увеличивается в два раза, то есть наблюдается гиперперистальтика/дисперистальтика, способствующая ретроградной менструации [17, 42–45]. Гиперперистальтика/дисперистальтика могут быть результатом: 1) *гиперэстрогенемии*, так как при аденомиозе активируются гены, участвующие в биосинтезе эстрогенов [42, 49–51], и, как следствие, 2) *увеличенной концентрации окситоцина*, выработка которого регулируется альфа-рецептором эстрогена (estrogen receptor alpha — ER-α) [46–48].

Результаты исследований факторов риска аденомиоза говорят о том, что заболевание может наблюдаться как у нерожавших женщин, так и у женщин, перенесших беременность. Из этого заключения можно сделать вывод: аденомиоз может быть следствием как физической, так и физиологической травмы. В данном случае физиологическое повреждение можно назвать «аутотравмой» или «микротравмой» — длительным повторяющимся растяжением в ходе гиперперистальтики, приводящим к повреждению миоцитов и фибробластов ткани в зоне соединения (JZ) [52, 53, 56, 57]. Аутотравматизация матки и запуск каскада TIAR рассматриваются как основа патогенеза, в котором простагландин E_2 ($ПГЕ_2$) играет двоякую роль.

Травматизация ткани индуцирует воспаление — повышается экспрессия интерлейкина-1β (ИЛ-1β), который способствует активации циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). ЦОГ-2 — фермент, ответственный за синтез простагландинов в поврежденной ткани. Ее стимуляция приводит к образованию $ПГЕ_2$. $ПГЕ_2$ оказывает активирующее влияние на ароматазу P450 и способствует синтезу стероидогенного острого регуляторного белка (steroidogenic acute regulatory protein — StAR), регулирующего транспорт в митохондрии холестерина в процессе синтеза стероидных гормонов (цепочка превращений «холестерол – тестостерон – эстрадиол»). Повышенная экспрессия ароматазы P450 совместно со стимуляцией стероидогенного острого регуляторного белка (StAR) приводит к увеличению выработки эстрадиола, оказывающего пролиферативные и заживляющие эффекты через бета-рецептор эстрогена (estrogen receptor beta — ER-β) [58, 59]. Таким образом, после повреждения в нормальной ткани может синтезироваться $ПГЕ_2$, способствующий репарации с помощью процесса, называемого «повреждение и восстановление ткани» — собственно, теория TIAR (рис. 2).

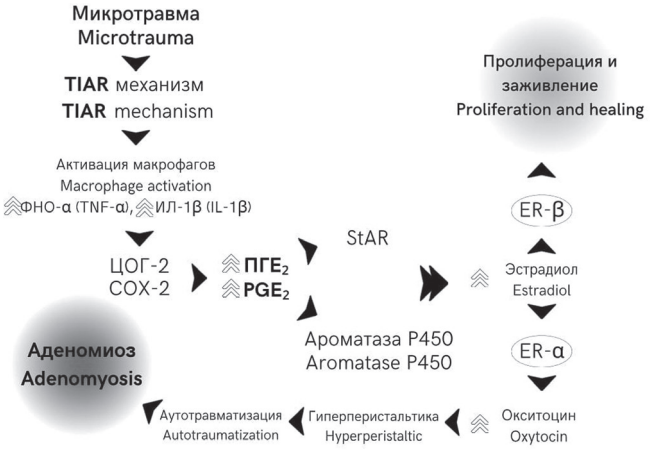


Рис. 2. Патогенез аденомиоза: TIAR-механизм. ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ-1β — интерлейкин-1β; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; $ПГЕ_2$ — простагландин E_2; StAR — стероидогенный регуляторный белок; ER-α — α-рецептор эстрогена; ER-β — β-рецептор эстрогена

Fig. 2. Pathogenesis of adenomyosis: TIAR mechanism. TNF-α — tumor necrosis factor α; IL-1β — interleukin-1β; COX-2 — cyclooxygenase-2; PGE_2 — prostaglandin E_2; StAR — steroidogenic acute regulatory protein; ER-α — estrogen receptor α; ER-β — estrogen receptor β

Чтобы охарактеризовать двойственность действия $ПГЕ_2$, нужно рассмотреть его функцию в случае *хронической гиперперистальтики.* Сократительная активность матки значительно увеличивается при повышении уровня периферического $ПГЕ_2$ [60, 61]. Помимо этого, как было сказано выше, повышение локального уровня $ПГЕ_2$ оказывает стимулирующее действие на перистальтическую активность в зоне соединения (JZ). Напоминаем, это возможно за счет повышенной выработки окситоцина вследствие стимуляции альфа-рецепторов эстрогена (ER-α) в условиях гиперэстрогенемии. Постоянная гиперперистальтика ингибирует заживление и создает повышенную длительную нагрузку на миоциты и фибробласты. Непрекращающаяся нагрузка является предпосылкой для микротравматизации [46–48, 62], активирующей каскад TIAR, в ходе которого повышается концентрация эстрадиола, способствующего заживлению через ERβ и стимулирующего сокращение через ER-α [61].

Таким образом, посредством механизма обратной связи, хроническая гиперперистальтика в зоне

соединения (JZ) способствует *повторяющимся циклам аутотравматизации* и усиливает инвагинацию базального слоя эндометрия в миометрий, в конечном итоге приводя к аденомиотическим поражениям [52, 54, 55].

Соответственно, механизм TIAR в ответ на аутотравматизацию может способствовать миграции фрагментов базального эндометрия в миометрий [27, 40, 52, 56].

Существует версия, дополняющая данную теорию и утверждающая, что генез аденомиоза заключается в *эмбриональной или постнатальной инвагинации базального эндометрия*. Это предположение объясняет случаи внутриутробной и препубертатной заболеваемости [37–39]. Есть также вероятность, что клетки эндометрия могут мигрировать не только за счет дефекта зоны соединения (JZ). На протяжении гестационного периода миометрий «ослаблен» за счет очаговых нарушений в миоцитах и интерстициального отека, что может облегчить проникновение клеток эндометрия в подлежащий слой [14].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И АДЕНОМИОЗА

Эндометриоз и аденомиоз до сих пор считаются заболеваниями с не до конца выясненной этиологией. Однако выдвигаются теории о многофакторном механизме их развития.

По результатам исследований и статистических обзоров, ведущими факторами риска считаются: генетическая предрасположенность, травматизация в ходе предшествующих манипуляций на матке (в том числе кесарево сечение, хирургический аборт), выкидыши, лечение рака молочной железы/яичников тамоксифеном, курение, возраст от 40 до 50 лет, чрезмерное воздействие эстрогена (ранняя менархе, короткие менструальные циклы, прием комбинированных оральных контрацептивов — КОК), депрессия.

Во многих исследованиях отдельное место среди факторов риска развития эндометриоза предоставляется генетике. Было отмечено, что частота встречаемости заболевания в близкородственном кругу в 5–10 раз выше, чем в популяции [78]. Найдено несколько генов, наличие которых может быть ассоциировано с развитием эндометриоза. Тем не менее достоверного влияния подобного генетического материала на фенотипические проявления пока не подтверждено [40].

Считается, что аденомиоз может быть спровоцирован изменением гормонального фона, в частности, повышенным воздействием эстрогена. То, что аденомиоз чаще диагностируется у женщин в возрастной группе от 40 до 50 лет (чего нельзя сказать об эндометриозе), может быть следствием длительного влияния гормонов на организм в течение жизни [75, 81]. Было выяснено, что раннее менархе (до 10-летнего возраста), короткие менструальные циклы (менее 24 дней) и прием КОК повышают риск возникновения аденомиоза [1]. Это заявление подтверждает связь между воздействием эстрогена и развитием патологического процесса у девушек разного возраста. Тем не менее необходимо учитывать тот факт, что раннее использование противозачаточных средств рассматривали как профилактику эндометриоза/аденомиоза за счет их свойства уменьшать длительность и объем менструальных кровотечениий. В настоящее время вопрос о роли эстрогенного компонента в составе КОК в прогрессировании заболевания все еще обсуждается [75, 78].

Пациентки, которые получали лечение тамоксифеном, значительно чаще заболевали аденомиозом. Такая взаимосвязь основывается на способности тамоксифена связываться с рецепторами эстрогена и, стимулируя их, вызывать разрастание как нормальной ткани эндометрия, так и эктопической [75].

Влияние курения можно рассматривать с нескольких сторон. Известно, что вероятность развития эндометриоза у курящих женщин гораздо выше, чем у некурящих [68]. В иностранных работах, направленных на изучение аденомиоза, открывается другая перспектива: женщины, которые курят, заболевали реже. Был сделан вывод, что табак является защитным фактором и снижает концентрацию эстрогена в плазме крови, уменьшая тем самым вероятность возникновения патологии [61, 75]. Однако в некоторых случаях аденомиоз либо встречался чаще у курящих, либо зависимости между курением и заболеванием выявлено не было [70].

Нельзя отрицать и влияние фактора риска, на котором основывается патогенез обоих заболеваний — травматизация матки. Повреждение может произойти в процессе как хирургического, так и нехирургического вмешательства. Установлено, что диагноз напрямую связан с числом родов, кесаревых сечений, искусственных абортов и выкидышей. Хирургическая травма матки служит предрасполагающим фактором для развития аденомиоза за счет механической инвазии элементов эндометрия в подлежащий миометрий [75]. В случае эндометриоза, травматизация запускает имплантационную теорию Sampson, согласно которой отторгнутые частицы эндометрия могут адгезироваться вне полости матки, формируя эндометриоидные очаги [7].

В настоящее время трудно сказать, каким образом на образование эндометриоидных и аденомиотических поражений влияют перечисленные факторы риска. Мысль о необходимости более глубокого изучения заболеваний озвучивается на каждом Международном конгрессе по эндометриозу [37].

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЙ В ЭНДОМЕТРИИ

Метаболические и молекулярные изменения, наблюдаемые при аденомиозе, в большинстве своем совпадают с теми, что происходят при эндометриозе. Увеличивается площадь сосудистого русла, усиливается пролиферация, уменьшается апоптоз, нарушается продукция цитокинов, вырабатывается резистентность к прогестерону, повышается выработка эстрогена.

При обоих заболеваниях отмечается увеличение уровня фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF). Экспериментально доказано, что повышение степени васкуляризации и усиление пролиферации клеток эктопического эндометрия — два параллельно идущих процесса. Это подтверждает связь между интенсивностью неоангиогенеза и прогрессированием патологического процесса [15].

Аденомиоз и эндометриоз характеризуются иммунной дисфункцией, которая может способствовать существованию фрагментов эндометрия в толще миометрия/вне матки. Известно, что при этих состояниях наблюдаются различия в популяции лейкоцитов. Ученые предполагают, что это может быть связано с различным происхождением заболеваний. У больных женщин были обнаружены иммунологические нарушения, что позволило выдвинуть новую этиологическую теорию об аутоиммунных процессах, лежащих в основе патологий.

В ходе экспериментальных исследований была выявлена повышенная экспрессия белка-ингибитора апоптоза Bcl-2 (apoptosis regulator Bcl-2). Его выработка была значительно выше при аденомиозе. Однако апоптозные тельца были редки при обоих заболеваниях.

В ответ на воздействие стрессора в качестве механизма защиты выделяются белки «теплового шока» или «стресса» (heat shock proteins — HSP). Они участвуют в сворачивании полипептидов, их транспорте через мембраны. С помощью иммуногистохимического исследования установлено, что при аденомиозе и эндометриозе наблюдается увеличение выработки HSP-27.

Большое значение в формировании аденомиотических поражений играет измененная продукция цитокинов — белков, обеспечивающих взаимодействие клеток. Обнаружено увеличение интерферона-α, ИЛ-1β, фактора некроза опухоли, что говорит о повышенной активности Т-лимфоцитов. Данные условия могут приводить к прогрессированию аденомиоза, способствуя клеточной инфильтрации, пролиферации.

У бесплодных пациенток с эндометриозом отмечено снижение количества Т-лимфоцитов в перитонеальной жидкости [13, 16].

ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

При описании таких диагнозов, как эндометриоз и аденомиоз, необходимо отметить их влияние на репродуктивную функцию женского организма.

С помощью сонографии и магнитно-резонансной томографии обнаружено, что более чем у 80 % всех пациенток с эндометриозом, выявляют признаки аденомиоза, а у бесплодных пациенток с эндометриозом это число превышает 91 % [20]. Результаты научных работ показали, что фертильность снижают оба состояния [19].

Заболевания оказывают негативное воздействие на экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), беременность, живорождаемость. Их также связывают с развитием преэклампсии и преждевременными родами [56, 70].

Аденомиоз, как и эндометриоз, — фактор риска развития бесплодия [1, 20]. При сравнении здоровых женщих с женщинами, имеющими признаки аденомиоза, было выявлено, что у больных вероятность наступления беременности на 19,8–29,7 % ниже. И чем больше обнаружено признаков заболевания, тем меньше шансов забеременеть.

У пациенток с эндометриозом вероятность наступления беременности снижалась на 68 % после оперативных вмешательств. Неоспоримо влияние аденомиоза и на исходы беременности. Вероятность выкидышей (особенно во II триместре) у пациенток с аденомиозом значительно выше, что ведет к трудностям в процессе имплантации и прогрессирования беременности. Известно, что частота выкидышей у больных составляет 31 %, в сравнении с 14,1 % у здоровых женщин.

В ходе сравнения больных эндометриозом и аденомиозом представлена следующая статистика: при аденомиозе женщины имели более низкую частоту клинической беременности и живорождения (26,4 % — при эндометриозе, 12,5 % — при аденомиозе).

Связь между аденомиозом и бесплодием изучена плохо, в первую очередь потому что заболевание преимущественно распространено среди женщин 40–50 лет. Большинство из них уже имели детей, а количество этиологических факторов слишком

велико, чтобы наверняка определить причину бесплодия. Тем не менее предложено несколько вариантов его происхождения. Во-первых, вследствие деформации полости матки в ходе гиперперистальтики и повышения внутриматочного давления наблюдается ухудшение продвижения сперматозоидов в маточные трубы. Во-вторых, бесплодие может быть связано с трудностями имплантации в ходе изменений молекулярного окружения, что ведет к нарушению восприимчивости эндометрия. К молекулярным изменениям относятся:

- усиленный синтез маркеров воспаления (хроническое воспаление также может быть предпосылкой к развитию спаечного процесса и нарушению фертильности и при аденомиозе, и при эндометриозе) [18];
- ослабленный синтез маркеров имплантации и молекул адгезии (нарушение контакта между клетками);
- сниженная экспрессия гена эмбрионального развития (HOXA10);
- отличающийся от нормального синтеза половых гормонов (гиперэстрогения, связанная в том числе с избыточной продукцией свободных радикалов, подавляет процесс слияния гамет и неблагоприятно влияет на развитие эмбриона) [16, 70].

Существует несколько механизмов, играющих роль в развитии акушерских осложнений у больных эндометриозом. Ведущий из них — влияние воспалительных медиатров.

При хроническом воспалении в фолликулах, прилегающих к эндометриоидным очагам, повышается концентрация провоспалительных цитокинов, что провоцирует сниженный ответ яичников — негативно сказывается на фертильности. Доказано также непосредственное влияние эндометриоза на взаимодействие половых клеток. Ассоциированное с эндометриозом повышение ИЛ-6 в перитонеальной жидкости больных подавляет подвижность и функцию сперматозоидов, медиаторы воспаления повреждают их ДНК. Цитокины и окислительный стресс препятствуют взаимодействию сперматозоида с овоцитом, мешают имплантации и развитию эмбриона. Врачи заметили, что эмбрионы у женщин с эндометриозом развиваются медленнее, чем у здоровых женщин.

Нарушению имплантации при эндометриозе также может способствовать чрезмерная или недостаточная сократительная активность матки. Доказано, что даже у больных легкой или средней степенью тяжести наблюдается снижение уровня интегринов α и β, в том числе витронектина — интегрина имплантации [37, 38].

Увеличение толщины зоны соединения (JZ) (более 7 мм) наблюдается как у пациенток с эндометриозом, так и у пациенток с аденомиозом. Это обстоятельство может приводить к нарушению ремоделирования спиральных артерий и предлежанию плаценты [14, 17].

Многие исследования подтвердили негативное влияние аденомиоза на результаты процедуры ЭКО. При аденомиозе вероятность беременности при ЭКО снижается на 28 % [1], а женщины с сочетанием аденомиоза и эндометриоза имеют худшую статистику выживаемости эмбриона, чем женщины, у которых диагностировано только одно из заболеваний [21].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина рассматриваемых заболеваний неоднозначна. При всем разнообразии симптомов, аденомиоз и эндометриоз практически идентичны. Непросто не только отличить эндометриоз от аденомиоза, но и идентифицировать их среди других гинекологических патологий. Тем более в 27 % случаев наблюдается бессимптомное течение заболеваний [12, 46].

Основными клиническими проявлениями считаются болевой синдром и нарушение менструального цикла.

Болевой синдром может иметь различный характер у разных пациенток, обычно боль локализуется внизу живота и может иррадиировать. Многие среди жалоб выделяют дисменорею — боли, имеющие непосредственную связь с менструацией. Как правило, они свойственны начальным периодам заболевания и со временем становятся перманентными. При аденомиозе такие боли иррадиируют в эпигастрий, мочевой пузырь и/или прямую кишку. Дисменорея наблюдается у 70,3 % пациенток в случае аденомиоза и у 43 % — в случае эндометриоза. 28,6 % женщин с аденомиозом и 13,9 % с эндометриозом указывают на диспареунию — боль, связанную с половым актом. В 1 % случаев отмечаются жалобы на боли, связанные с дефекацией — дисхезию. 59,4 % девушек обращают внимание на боли, не связанные с менструацией или половым актом.

Изучая аденомиоз, научные работники выдвинули предположения, что боль вторична по отношению к кровотечению и отеку тканей. Болевой синдром может объяснять и то, что в аденомиотической ткани вырабатывается больше ПГ, чем в нормальном миометрии [75].

Было обнаружено, что дисменорея связана и с количеством очагов патологического процесса, и с глубиной инвазии. В среднем зафиксировано

10 очагов у женщин с дисменореей и 4,5 — у женщин, не испытывающих боль при менструации. Дисменорея присутствовала у 77,8 % женщин с глубокими очагами и у 12,5 % — с промежуточными [10, 40].

Интенсивность боли базируется на нескольких факторах: 1) локализация эндометриоидных/аденомиотических поражений; 2) степень распространенности процесса, количество очагов, глубина инвазии; 3) длительность заболевания и характер его течения; 4) поражение других органов (эндометриоз).

Тазовую боль может сопровождать и вегетативная симптоматика: изменения в работе сердца (артериальное давление, частота сердечных сокращений), нарушения сна [12, 31, 38, 44].

Важный диагностический признак — нарушение менструального цикла. Во-первых, 56,9 % девушек отмечают пред- и постменструальные мажущие кровянистые выделения как один из симптомов заболевания, чаще — эндометриоза. Во-вторых, до 98 % женщин с аденомиозом/эндометриозом при сборе анамнеза указывают на изменение частоты и объема выделений во время менструаций — аномальные маточные кровотечения, подразделяющиеся на циклические (меноррагии) и ациклические (метроррагии). При аденомиозе также может наблюдаться их сочетание — менометроррагии [49–51]. Метроррагия является поздним признаком заболевания и наблюдается у 11–39 % пациенток. Напротив, меноррагия по типу гиперполименорреи (обильные и затяжные менструации) — один из первых симптомов заболевания, на которые могут обратить внимание пациентки. Обильные и затяжные менструации чаще наблюдаются при аденомиозе. Данный признак отмечают у себя 74,7 % больных женщин. Из них жалобы на обильные кровянистые выделения во время менструаций предъявляли 97 %, на выделения с кровяными свертками — 70,6 %.

Считается, что аномальные кровотечения могут быть следствием увеличенной поверхности матки или повышенной васкуляризации эндометрия на фоне патологического процесса [55]. С другой стороны, предполагаемыми причинами могут быть неправильные сокращения матки во время менструаций или же гиперпродукция ПГ [75].

В ходе исследований было обнаружено отсутствие разницы между числом очагов патологического процесса и объемом менструальных выделений. В этом случае значительную роль имеет глубина инвазии: обильные менструальные кровотечения наблюдали у себя 36,8 % женщин с глубокими очагами и 13,3 % — с промежуточными [65].

Пациентки также обращали внимание на изменение длительности менструального цикла: у 73,5 % длительность менструации составила более недели, а 67,6 % отмечали укорочение цикла [58–60].

Среди прочего пациентки жалуются на отечность, запоры, нарушения мочеиспускания и психоэмоциональные изменения.

Некоторые авторы считают бесплодие одним из ведущих клинических признаков эндометриоза и аденомиоза. Однако мы рассмотрим его далее, в разделе исходов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АДЕНОМИОЗА И ЭНДОМЕТРИОЗА

Воспроизведенные на животных экспериментальные модели эндометриоза и аденомиоза помогают ученым получить однозначное представление о патогенезе заболеваний, проследить за молекулярными изменениями, провести исследования, направленные на поиски терапии, а также изучить механизмы, отвечающие за генез боли и нарушение фертильности.

Хирургическое моделирование эндометриоза, как правило, проводят на крысах линии Wistar или кроликах породы шиншилла (рис. 3). Для эксперимента выбирают самок с регулярным эстральным циклом. Опыт проводится в фазу эструса у крыс и в фазу диэстроса у крольчих [23]. Производят аутотрансплантацию выделенных хирургически фрагментов тканей матки в брюшную полость, фиксируя их шовным материалом к поверхности передней брюшной стенки или подкожно [24–26].

Наблюдались случаи спонтанного аденомиоза у некоторых животных: лошадей и коров, собак и кошек, кроликов.

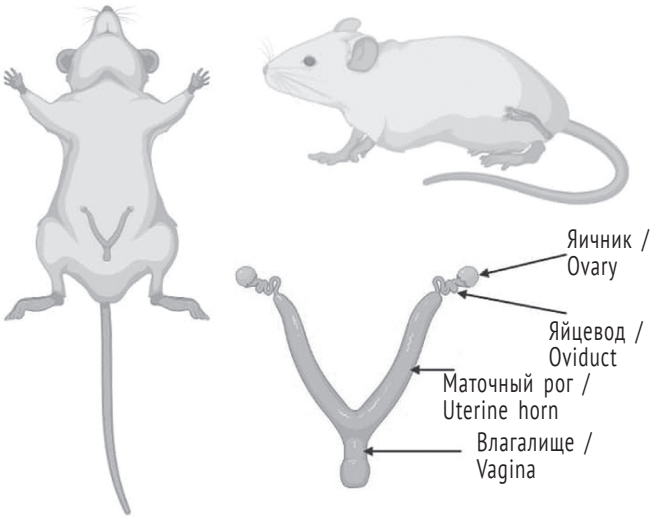


Рис. 3. Строение репродуктивной системы крыс
Fig. 3. The structure of the reproductive system of rats

Для моделирования аденомиоза используют введение тамоксифена, приживление гипофиза, активацию β-канетина и ксенотрансплантация тканей человека.

Сверхпороговое воздействие гормонов провоцирует развитие аденомиоза. Именно поэтому патологический процесс возникает при трансплантации гипофиза — за счет индуцированной гиперпролактинемии. Повышенный уровень пролактина приводит к инвазии эндометрия в миометрий. Взаимосвязь между гиперпролактинемией и развитием аденомиоза подтверждает доказанный экспериментально факт: временное прекращение секреции пролактина подавляет развитие аденомиоза.

Модель воздействия тамоксифена является как самой простой из предложенных, так и самой популярной. Лекарственный препарат вводится неонатально и с высокой вероятностью приводит к формированию аденомиотических поражений. Этот метод не требует хирургических вмешательств, его легко контролировать. Патологический процесс развивается раньше, в сравнении с моделью приживления гипофиза, осуществляемого с 4-й по 8-ю неделю жизни [22].

Таким образом, концепция развития эндометриоза и аденомиоза, в основе которой лежит наличие общего механизма возникновения, не только обеспечивает новое понимание патофизиологии этих заболеваний, но и открывает дополнительные возможности для их диагностики, профилактики и лечения.

Разработка новых методов диагностики эндометриоза и аденомиоза, основанных на современных высокотехнологичных методах (генетических, иммунологических, протеомных), позволит на доклинической стадии и в кратчайшие сроки устанавливать диагноз, прогнозировать заболевание и проводить адекватное лечение.

По результатам имеющихся на сегодняшний день исследований можно предположить, что в недалеком будущем некоторые гены могут стать не только маркерами, облегчающими диагностику заболевания, но и мишенями для лекарственной терапии аденомиоза, а также средствами его профилактики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артымук Н.В., Ваулина Е.Н., Зотова О.А. Беременность и роды у пациенток с эндометриозом // Гинекология. 2021. Т. 23, № 1. С. 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200692
2. Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н., Костюшов Е.В. Состояние органного кровотока у пациенток при аденомиозе // Педиатр. 2013. Т. 4, № 2. С. 28–31. DOI: 10.17816/PED4228-31
3. Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н., Кустаров В.Н. Современные аспекты патогенетически обоснованной терапии аденомиоза // Педиатр. 2016. Т. 7, № 3. С. 92–97. DOI: 10.17816/PED7392-97
4. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. № 4. С. 183–186.
5. Габидуллина Р.И., Купцова А.И., Котельниково Е.А., и др. Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности // Гинекология. 2020. Т. 22, № 4. С. 55–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264
6. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. Москва: Медицинское информационное агентство, 2009. 696 с.
7. Даубасова И.Ш. Эндометриоз как частая патология в гинекологии // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2013. № 3–2. С. 13–14.
8. Кононов А.В., Мозговой С.И., Мозговая Е.И., Новиков Д.Г. Эндометриоз: теории происхождения // Омский научный вестник. 2008. № 1–3. С. 32–36.
9. Куксгауз И.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., и др. Критерии оценки патологических изменений при моделировании эндометриоза у крыс // Лабораторные животные для научных исследований. 2018. Т. 1, № 4. С. 88–99. DOI: 10.29296/2618723X-2018-04-07

10. Линде В.А., Резник М.В., Тарасенкова В.А., Садыхова Э.Э. Современные представления об аденомиозе // Вестник Ивановской медицинской академии. 2018. Т. 23, № 3. С. 36–39.
11. Магалов И.Ш. Сочетание аденомиоза и эндометриоза среди пациенток гинекологического стационара // Мир медицины и биологии. 2011. № 4. С. 106–109.
12. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Пекарев О.Г., и др. Патоморфологические аспекты внутреннего эндометриоза // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 2. С. 39–44.
13. Оразов М.Р., Духин А.О., Бикмаева А.Р., Шкрели И. Факторы риска наружного генитального эндометриоза у женщин в мегаполисе на примере г. Москвы // Исследования и практика в медицине. 2016. Т. 3. С. 125–126.
14. Павлов Р.В. Особенности клеточного микроокружения и неоангиогенеза гетеротопий в прогрессировании экспериментального эндометриоза у крыс // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Т. 55, № 1. С. 80–84.
15. Петросян М.А., Балашова Н.Н., Полянских Л.С., и др. Внутрибрюшинное и подкожное моделирование эндометриоза у крыс // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № S. С. 19–21.
16. Савинов П.А., Ниаури Д.А., Ковшова М.В. Разработка экспериментальной модели эндометриоза, адаптированной к современным хирургическим технологиям // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2006. Т. 1, № 3. С. 114–119.
17. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 4. С. 30–33.
18. Тихомиров А.Л. Триггеры и профилактика эндометриоза // Трудный пациент. 2019. Т. 17, № 8–9. С. 13–19.
19. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол // Педиатр. 2017. Т. 8. № 4. С. 78–85. DOI: 10.17816/PED8478-85
20. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 3. С. 17–21.
21. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., и др. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. 2012. Т. 3, № 2. С. 3–19.
22. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF_1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158, № 10. С. 500–502.
23. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени // Российские биомедицинские исследования. 2017. Т. 2. № 4. С. 11–17.
24. Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. Т. 4, № 3. С. 6–11.
25. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии // Педиатр. 2015. Т. 6, № 2. С. 71–77.
26. Хащенко Е.П., Лобанова А.Д., Кулабухова Е.А., и др. Особенности клинической картины и диагностики разных форм генитального эндометриоза (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, эндометриоидные кисты) у девочек подросткового возраста // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019. Т. 15, № 4. С. 67–77.
27. Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Фридман Д.Б. Клиническая диагностика аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т. 54, № 3. С. 91–98. DOI: 10.17816/JOWD83488
28. Ярмолинская М.И., Русина Е.И., Хачатурян А.Р., Флорова М.С. Клиника и диагностика генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № 5. С. 4–21. DOI: 10.17816/JOWD6554-2
29. Aleksandrovych V., Bereza T., Sajewicz M., et al. Uterine fibroid: common features of widespread tumor (Review article) // Folia medica Cracoviensia. 2015. Vol. 55, No. 1. P. 61–75.
30. Antero M.F., Ayhan A., Segars J., Shih I.-M. Pathology and pathogenesis of adenomyosis // Semin Reprod Med. 2020. Vol. 38, No. 2–3. P. 108–118. DOI: 10.1055/s-0040-1718922
31. Benagiano G., Brosens I. The endometrium in adenomyosis // Women's Health. 2012. Vol. 8, No. 3. P. 301–312. DOI: 10.2217/WHE.12.8
32. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach // Reproductive BioMedicine Online. 2015. Vol. 30, No. 3. P. 220–232. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.11.005
33. Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis // Human Reproduction Update. 2013. Vol. 20, No. 3. P. 386–402. DOI: 10.1093/humupd/dmt052
34. Bergeron C., Amant F., Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006. Vol. 20, No. 3. P. 511–521. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.016

35. Bird C.C., McElin T.W., Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited // Am J Obstet Gynecol. 1972. Vol. 112, No. 5. P. 583–593. DOI: 10.1016/0002-9378(72)90781-8
36. Bricou A., Batt R.E., Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008. Vol. 138, No. 2. P. 127–134. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.01.014
37. Chapron C., Vannuccini S., Santulli P., et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach // Hum Reprod Update. 2020. Vol. 26, No. 3. P. 392–411. DOI: 10.1093/humupd/dmz049
38. Chen Y.-J., Li H.-Y., Chang Y.-L., et al. Suppression of migratory/invasive ability and induction of apoptosis in adenomyosis-derived mesenchymal stem cells by cyclooxygenase-2 inhibitors // Fertility and Sterility. 2010. Vol. 94, No. 6. P. 1972–1979. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.070
39. Di Donato N., Montanari G., Benfenati A., et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014. Vol. 181. P. 289–293. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.016
40. Dougherty C.M., Anderson M.R. Endometriosis and adenomyosis // Am J Obstet Gynecol. 1964. Vol. 89, No. 1. P. 23–40. DOI: 10.1016/S0002-9378(16)35038-4
41. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after *in vitro* fertilization and surgery // Acta Obstet Gynecol Scand. 2017. Vol. 96, No. 6. P. 715–726. DOI: 10.1111/aogs.13158
42. Fernandez H., Donnadieu A.-C. Adénomyose // Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction. 2007. Vol. 36, No. 2. P. 179–185. DOI: 10.1016/j.jgyn.2006.12.011
43. Garcia L., Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature // J Minim Invasive Gynecol. 2011. Vol. 18, No. 4. P. 428–437. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.04.004
44. García-Solares J., Donnez J., Donnez O., Dolmans M.-M. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? // Fertility and Sterility. 2018. Vol. 109, No. 3. P. 371–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030
45. Gargett C.E. Uterine stem cells: What is the evidence? // Hum Reprod Update. 2007. Vol. 13, No. 1. P. 87–101. DOI: 10.1093/humupd/dml045
46. Gargett C.E., Schwab K.E., Deane J.A. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years // Hum Reprod Update. 2016. Vol. 22, No. 2. P. 137–163. DOI: 10.1093/humupd/dmv051
47. Gordts S., Grimbizis G., Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis // Fertility and Sterility. 2018. Vol. 109, No. 3. P. 380–388. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006
48. Graziano A., Lo Monte G., Piva I., et al. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015. Vol. 19, No. 7. P. 1146–1154.
49. Gruber T.M., Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility // Cells. 2021. Vol. 10, No. 6. ID 1381. DOI: 10.3390/cells10061381
50. Guo S.-W. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis // J Clin Med. 2020. Vol. 9, No. 2. P. 485–499. DOI: 10.3390/jcm9020485
51. Huang F.J., Kung F.T., Chang S.Y., Hsu T.Y. Effects of short-course buserelin therapy on adenomyosis: A report of two cases // J Reprod Med Obstet Gynecol. 1999. Vol. 44, No. 8. P. 741–744.
52. Kelly H.A., Cullen T.S. Myomata of the Uterus. WB Saunders, 1909.
53. Kitawaki J. Adenomyosis: The pathophysiology of an oestrogen-dependent disease // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006. Vol. 20, No. 4. P. 493–502. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.010
54. Kitawaki J., Noguchi T., Amatsu T., et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium // Biol Reprod. 1997. Vol. 57, No. 3. P. 514–519. DOI: 10.1095/biolreprod57.3.514
55. Kunz G., Beil D., Huppert P., et al. Adenomyosis in endometriosis–prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging // Hum Reprod. 2005. Vol. 20, No. 8. P. 2309–2316. DOI: 10.1093/humrep/dei021
56. Kunz G., Noe M., Herbertz M., Leyendecker G. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin // Hum Reprod Update. 1998. Vol. 4, No. 5. P. 647–654. DOI: 10.1093/humupd/4.5.647
57. Levgur M., Abadi M.A., Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations // Obstet Gynecol. 2000. Vol. 95, No. 5. P. 688–691. DOI: 10.1097/00006250-200005000-00011
58. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M., et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study // Arch Gynecol Obstet. 2015. Vol. 291, No. 4. P. 917–932. DOI: 10.1007/s00404-014-3437-8
59. Leyendecker G., Kunz G. Endometriose und adenomyose // Zentralblatt Für Gynäkologie. 2005. Vol. 127, No. 5. P. 288–294. DOI: 10.1055/s-2005-836885
60. Leyendecker G., Kunz G., Noe M., et al. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra // Hum Reprod. 1998. Vol. 4, No. 5. P. 752–762. DOI: 10.1093/humupd/4.5.752

61. Leyendecker G., Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis, tissue injury and repair (TIAR) // Horm Mol Biol Clin Investig. 2011. Vol. 5, No. 2. P. 125–142. DOI: 10.1515/HMBCI.2011.002
62. Leyendecker G., Wildt L., Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis, tissue injury and repair // Arch Gynecol Obstet. 2009. Vol. 280, No. 4. P. 529–538. DOI: 10.1007/s00404-009-1191-0
63. Marquardt R.M., Jeong J.-W., Fazleabas A.T. Animal models of adenomyosis // Semin Reprod Med. 2020. Vol. 38, No. 2–3. P. 168–178. DOI: 10.1055/s-0040-1718741
64. Mehasseb M.K., Habiba M.A. Adenomyosis uteri: an update // The Obstetrician and Gynaecologist. 2009. Vol. 11, No. 1. P. 41–47. DOI: 10.1576/toag.11.1.41.27467
65. Mizumoto Y., Furuya K., Makimura N., et al. Gene expression of oxytocin receptor in human ectopic endometrial tissues // Adv Exp Med Biol. 1995. Vol. 395. P. 491–493.
66. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A., et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice // Biogerontology. 2016. Vol. 17, No. 2. P. 317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
67. Parrott E., Butterworth M., Green A., et al. Adenomyosis — a result of disordered stromal differentiation // Am J Pathol. 2001. Vol. 159, No. 2. P. 623–630. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61733-6
68. Rees C.O., Rupert I.A.M., Nederend J., et al. Women with combined adenomyosis and endometriosis on MRI have worse IVF/ICSI outcomes compared to adenomyosis and endometriosis alone: A matched retrospective cohort study // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022. Vol. 271. P. 223–234. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.026
69. Rogers P.A., Adamson G.D., Al-Jefout M., et al. Research priorities for endometriosis // Reprod Sci. 2017. Vol. 24, No. 2. P. 202–226. DOI: 10.1177/1933719116654991
70. Ryan G.L., Stolpen A., Van Voorhis B.J. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea // Obstetrics and gynecology. 2006. Vol. 108, No. 4. P. 1017–1022. DOI: 10.1097/01.AOG.0000237163.98010.b3
71. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // Am J Obstet Gynecol. 1927. Vol. 14, No. 4. P. 422–469. DOI: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X
72. Senturk L.M., Imamoglu M. Adenomyosis: what is new? // Women's Health. 2015. Vol. 11, No. 5. P. 717–724. DOI: 10.2217/whe.15.60
73. Signorile P.G., Baldi F., Bussani R., et al. Embryologic origin of endometriosis: analysis of 101 human female fetuses // J Cell Physiol. 2012. Vol. 227, No. 4. P. 1653–1656. DOI: 10.1002/jcp.22888
74. Struble J., Reid S., Bedaiwy M.A. Adenomyosis: A Clinical review of a challenging gynecologic condition // J Minim Invasive Gynecol. 2016. Vol. 23, No. 2. P. 164–185. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.09.018
75. Szubert M., Koziróg E., Olszak O., et al. Adenomyosis and infertility — review of medical and surgical approaches // Int J Environ Res Public Health. 2021. Vol. 18, No. 3. ID1235. DOI: 10.3390/ijerph18031235
76. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // Front Med. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
77. Templeman C., Marshall S.F., Ursin G., et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study // Fertility and Sterility. 2008. Vol. 90, No. 2. P. 415–424. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.027
78. Van den Bosch T., Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018. Vol. 51. P. 16–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013
79. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms // Reproductive BioMedicine Online. 2017. Vol. 35, No. 5. P. 592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
80. Wang J., Deng X., Yang Y., et al. Expression of GRIM-19 in adenomyosis and its possible role in pathogenesis // Fertility and Sterility. 2016. Vol. 105, No. 4. P. 1093–1101. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.019
81. Yang G., Im H.-J., Wang J.-H.C. Repetitive mechanical stretching modulates IL-1beta induced COX-2, MMP-1 expression, and PGE2 production in human patellar tendon fibroblasts // Gene. 2005. Vol. 363. P. 166–172. DOI: 10.1016/j.gene.2005.08.006
82. Zhai J., Vannuccini S., Petraglia F., Giudice L.C. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis // Semin Reprod Med. 2020. Vol. 38, No. 2–3. P. 129–143. DOI: 10.1055/s-0040-1716687

REFERENCES

1. Artymuk NV, Vaulina EN, Zotova OA. Pregnancy and childbirth in patients with endometriosis. *Gynecology*. 2021;23(1):6–11. (In Russ.) DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200692
2. Arutyunyan AF, Gaidukov SN, Kostushov YV. The state of the blood flow in patients with the adenomyosis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(2):28–31. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED4228-31
3. Arutyunyan AF, Gaydukov SN, Kustarov VN. Contemporary aspects of pathogenetically substantiated therapy of adenomyosis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(3):92–97. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED7392-97

4. Vasiliev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithitripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2009;(4):183–186. (In Russ.)
5. Gabidullina RI, Kuptsova AI, Koshelnikova EA, et al. Adenomyosis: clinical aspects, impact on fertility and pregnancy outcome. *Gynecology*. 2020;22(4):55–61. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264
6. Gurkin YuA. *Detskaya i podrostkovaya ginekologiya*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2009. 696 p. (In Russ.)
7. Daubasova ISh. Ehndometrioz kak chastaya patologiya v ginekologii. *Vestnik KazNMU*. 2013;(3–2):13–14. (In Russ.)
8. Kononov AV, Mozgovoy SI, Mozgovaya EI, Novikov DG. Endometriosis: theories of origin. *Omsk scientific bulletin*. 2008;(1–3):32–36. (In Russ.)
9. Kuksgauz IA, Shekunova EV, Kashkin VA, et al. Assessment criteria of experimental endometrios in rats. *Laboratory Animals for Science*. 2018;1(4):88–99. (In Russ.) DOI: 10.29296/2618723X-2018-04-07
10. Linde VA, Reznik MV, Tarasenkova VA, Sadykhova EE. Adenomyosis: current notions. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2018;23(3):36–39. (In Russ.)
11. Magalov ISh. Combination of adenomyosis and endometriosis among patients of the gynecologic hospital. *World of medicine and biology*. 2011;(4):106–109. (In Russ.)
12. Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Pekarev OG, et al. Morphological aspects of internal endometriosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2012;(2):39–44. (In Russ.)
13. Orazov MR, Dukhin AO, Bikmayeva YR, Shkreli I. Risk factors of external genital endometriosis in women in megapolis on the example of Moscow. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3:125–126. (In Russ.)
14. Pavlov RV. Role of vascularization and cell environment features of heterotopic tissue in rat modelsendometriosis progress. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2006;55(1):80–84. (In Russ.)
15. Petrosyan MA, Balashova NN, Polyanskikh LS, et al. Vnutribryushinnoe i podkozhnoe modelirovanie ehndometrioza u krys. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(S):19–21. (In Russ.)
16. Savinov PA, Niauri DA, Kovshova MV. Razrabotka ehksperimentalnoi modeli ehndometrioza, adaptirovannoi k sovremennym khirurgicheskim tekhnologiyam. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2006;1(3):114–119. (In Russ.)
17. Tagirov NS, Nazarov TH, Vasilev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2012;(4):30–33. (In Russ.)
18. Tikhomirov AL. Triggers and prevention of endometriosis. *Difficult Patient*. 2019;17(8–9):13–19. (In Russ.) DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10056
19. Trashkov AP, Brus TV, Vasiliev AG, et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with Remaxol. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):78–85. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8478-85
20. Trashkov AP, Vasiliev AG, Kovalenko AL, Tagirov NS. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Experimental and clinical pharmacology*. 2015;78(3):17–21. (In Russ.)
21. Trashkov AP, Vasiliev AG, Tsygan NV, et al. Antithrombotic therapy in oncology: contemporary concepts and pending problems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2012;3(2):3–19. (In Russ.)
22. Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Leikemiya P-388 u myshei linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsiirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014;158(10):500–502. (In Russ.)
23. Trashkov AP, Brus TV, Vasil'ev AG, et al Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Biomedical Research*. 2017;2(4): 11–17 (In Russ.)
24. Unanyan AL. Endometriosis and female reproductive health. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2010;4(3):6–11. (In Russ.)
25. Khaytsev NV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. The influence of sex and age upon response of white rats to hypoxic hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):71–77. (In Russ.)
26. Lobanova AD, Khaschenko EP, Uvarova EV, et al. Clinical and laboratory features of different forms of endometriosis in adolescent girls. *Pediatric and adolescent reproductive health*. 2019;15(4):67–77. (In Russ.)
27. Tsvelev UV, Bejenar VF, Povzun SA, Fridman DB. Clinical diagnosis of adenomyosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2005;54(3):91–98. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD83488
28. Yarmolinskaya MI, Rusina EI, Khachaturyan AR, Florova MS. Clinical picture and diagnosis of genital endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016; 65(5):4–21. (In Russ.) DOI: 10.17816/JOWD6554-21
29. Aleksandrovych V, Bereza T, Sajewicz M, et al. Uterine fibroid: common features of widespread tumor (Review article). *Folia medica Cracoviensia*. 2015;55(1):61–75.
30. Antero MF, Ayhan A, Segars J, Shih I-M. Pathology and pathogenesis of adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2–3):108–118. DOI: 10.1055/s-0040-1718922
31. Benagiano G, Brosens I. The endometrium in adenomyosis. *Women's Health*. 2012;8(3):301–312. DOI: 10.2217/WHE.12.8

32. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015;30(3):220–232. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.11.005
33. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Human Reproduction Update*. 2013;20(3):386–402. DOI: 10.1093/humupd/dmt052
34. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(3):511–521. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.016
35. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus — revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112(5):583–593. DOI: 10.1016/0002-9378(72)90781-8
36. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(2):127–134. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.01.014
37. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392–411. DOI: 10.1093/humupd/dmz049
38. Chen Y-J, Li H-Y, Chang Y-L, et al. Suppression of migratory/invasive ability and induction of apoptosis in adenomyosis-derived mesenchymal stem cells by cyclooxygenase-2 inhibitors. *Fertility and Sterility*. 2010;94(6):1972–1979. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.070
39. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:289–293. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.016
40. Dougherty CM, Anderson MR. Endometriosis and adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1964;89(1):23–40. DOI: 10.1016/S0002-9378(16)35038-4
41. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after *in vitro* fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):715–726. DOI: 10.1111/aogs.13158
42. Fernandez H, Donnadieu A-C. Adénomyose. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*. 2007;36(2):179–185. DOI: 10.1016/j.jgyn.2006.12.011
43. Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(4):428–437. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.04.004
44. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans M–M. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertility and Sterility*. 2018;109(3): 371–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.030
45. Gargett CE. Uterine stem cells: What is the evidence? *Hum Reprod Update*. 2007;13(1):87–101. DOI: 10.1093/humupd/dml045
46. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):137–163. DOI: 10.1093/humupd/dmv051
47. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertility and Sterility*. 2018;109(3):380–388. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006
48. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(7): 1146–1154.
49. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility. *Cells*. 2021;10(6):1381. DOI: 10.3390/cells10061381
50. Guo S-W. The Pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. *J Clin Med*. 2020;9(2):485–499. DOI: 10.3390/jcm9020485
51. Huang FJ, Kung FT, Chang SY, Hsu TY. Effects of short-course buserelin therapy on adenomyosis: A report of two cases. *J Reprod Med Obstet Gynecol*. 1999;44(8):741–744.
52. Kelly HA, Cullen TS. *Myomata of the Uterus*. WB Saunders, 1909.
53. Kitawaki J. Adenomyosis: The pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):493–502. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.010
54. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod*. 1997;57(3):514–519. DOI: 10.1095/biolreprod57.3.514
55. Kunz G, Beil D, Huppert P, et al. Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2309–2316. DOI: 10.1093/humrep/dei021
56. Kunz G, Noe M, Herbertz M, Leyendecker G. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):647–654. DOI: 10.1093/humupd/4.5.647
57. Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):688–691. DOI: 10.1097/00006250-200005000-00011
58. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4): 917–932. DOI: 10.1007/s00404-014-3437-8

59. Leyendecker G, Kunz G. Endometriose und adenomyose. *Zentralblatt Für Gynäkologie*. 2005;127(5):288–294. DOI: 10.1055/s-2005-836885
60. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, et al. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod*. 1998;4(5):752–762. DOI: 10.1093/humupd/4.5.752
61. Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis, tissue injury and repair (TIAR). *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2011;5(2):125–142. DOI: 10.1515/HMBCI.2011.002
62. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis, tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(4):529–538. DOI: 10.1007/s00404-009-1191-0
63. Marquardt RM, Jeong J-W, Fazleabas AT. Animal models of adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020;38 (2–3):168–178. DOI: 10.1055/s-0040-1718741
64. Mehasseb MK, Habiba MA. Adenomyosis uteri: an update. *The Obstetrician and Gynaecologist*. 2009;11(1):41–47. DOI: 10.1576/toag.11.1.41.27467
65. Mizumoto Y, Furuya K, Makimura N, et al. Gene expression of oxytocin receptor in human ectopic endometrial tissues. *Adv Exp Med Biol*. 1995;395:491–493.
66. Panchenko AV, Popovich IG, Egormin PA, et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016;17(2):317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
67. Parrott E, Butterworth M, Green A, et al. Adenomyosis — a result of disordered stromal differentiation. *Am J Pathol*. 2001;159(2):623–630. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61733-6
68. Rees CO, Rupert IAM, Nederend J, et al. Women with combined adenomyosis and endometriosis on MRI have worse IVF/ICSI outcomes compared to adenomyosis and endometriosis alone: A matched retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;271: 223–234. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.026
69. Rogers PA, Adamson GD, Al-Jefout M, et al. Research priorities for endometriosis. *Reprod Sci*. 2017;24(2): 202–226. DOI: 10.1177/1933719116654991
70. Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(4):1017–1022. DOI: 10.1097/01.AOG.0000237163.98010.b3
71. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14(4): 422–469. DOI: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X
72. Senturk LM, Imamoglu M. Adenomyosis: what is new? *Women's Health*. 2015;11(5):717–724. DOI: 10.2217/whe.15.60
73. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, et al. Embryologic origin of endometriosis: analysis of 101 human female fetuses. *J Cell Physiol*. 2012;227(4):1653–1656. DOI: 10.1002/jcp.22888
74. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A clinical review of a challenging gynecologic condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(2):164–185. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.09.018
75. Szubert M, Koziróg E, Olszak O, et al. Adenomyosis and infertility — review of medical and surgical approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1235. DOI: 10.3390/ijerph18031235
76. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Front Med*. 2019;13(4):420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
77. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertility and Sterility*. 2008;90(2):415–424. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.027
78. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51: 16–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013
79. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;35(5):592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
80. Wang J, Deng X, Yang Y, et al. Expression of GRIM-19 in adenomyosis and its possible role in pathogenesis. *Fertility and Sterility*. 2016;105(4):1093–1101. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.019
81. Yang G, Im H-J, Wang J-HC. Repetitive mechanical stretching modulates IL-1beta induced COX-2, MMP-1 expression, and PGE2 production in human patellar tendon fibroblasts. *Gene*. 2005;363:166–172. DOI: 10.1016/j.gene.2005.08.006
82. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2–3):129–143. DOI: 10.1055/s-0040-1716687.

◆ Информация об авторах

Виктория Александровна Дерябина — студентка, педиатрический факультет. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. У-mail: vika.deryabina@mail.ru

◆ Information about the authors

Viktoriya A. Deryabina — Student, Pediatric Faculty. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vika.deryabina@mail.ru

◆ Информация об авторах

**Татьяна Викторовна Брус* — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Сарнг Саналович Пюрвеев — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purvvev@gmail.ru

◆ Information about the authors

**Tatiana V. Brus* — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Sarng S. Pyurveev — Assistant of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purvvev@gmail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.

Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13599-108
Обзорная статья

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ

© С.С. Скляр [1, 2], А.П. Трашков [2, 3], М.В. Мацко [4–6], А.Л. Коневега [2, 3], М.Ю. Копаева [3], А.Б. Черепов [3], Н.В. Цыган [7, 2], Б.И. Сафаров [1], Н.Е. Воинов [1], А.Г. Васильев [8]

[1] Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»», г. Гатчина, Ленинградская область, Россия;
[3] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;
[4] Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия;
[5] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
[6] Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия;
[7] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;
[8] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., Коневега А.Л., Копаева М.Ю., Черепов А.Б., Цыган Н.В., Сафаров Б.И., Воинов Н.Е., Васильев А.Г. Гематоэнцефалический барьер: особенности изменений структурно-функциональной организации у пациентов с глиобластомой // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 99–108. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13599-108

Изучение гематоэнцефалического барьера началось на рубеже XVIII–XIX вв. На сегодняшний день благодаря большому количеству проведенных исследований очевидно, что данная система имеет невероятно сложную структуру на органном, тканевом и молекулярно-генетическом уровне. Возрастает научный интерес к изменениям в гематоэнцефалическом барьере, которые происходят при патологических неопластических процессах. Как оказалось, перестройка этой системы является важным и неотъемлемым этапом патогенеза глиобластомы, опухоли центральной нервной системы с самым неблагоприятным прогнозом. Гетерогенная структура с формированием участков измененного клеточного состава, неравномерная и неконтролируемая проницаемость, обеспечиваемая большим количеством транспортных везикул и разрушением плотных контактов между эндотелиоцитами, активный отток молекул из паренхимы благодаря непрерывному синтезу новых порций ABC-белков переносчиков, создание незрелой сосудистой сети под действием высокой экспрессии VEGF-клетками опухоли — главные характеристики гематоопухолевого барьера, формирующегося при глиобластоме и поддерживающего ее выживаемость. Дальнейшее изучение особенностей строения и механизмов функционирования данной системы у пациентов с глиобластомой – новая и перспективная задача в современной нейроонкологии, решение которой не только расширит представление о биологии и понимание патогенеза самой распространенной и злокачественной опухоли головного мозга, но и позволит повысить эффективность лечения пациентов и улучшить прогноз.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер; глиобластома; гематоопухолевый барьер; головной мозг; нейроонкология.

Поступила: 18.08.2022 **Одобрена:** 14.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED13599-108
Review Article

BLOOD-BRAIN BARRIER: PECULIARITIES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

© Sofia S. Sklyar [1, 2], Alexander P. Trashkov [2, 3], Marina V. Matsko [4–6], Andrey L. Konevega [2, 3], Marina Yu. Kopaeva [3], Anton B. Cherepov [3], Nikolai V. Tsygan [7, 2], Bobir I. Safarov [1], Nikita E. Voinov [1], Andrei G. Vasiliev [8]

[1] Polenov Russian Neurosurgical Institute — the Branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
[2] B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of National Research Centre "Kurchatov Institute", Saint Petersburg, Russia;
[3] National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;
[4] Clinical Scientific-Practical Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;
[5] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;
[6] St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;
[7] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[8] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, Konevega AL, Kopaeva MYu, Cherepov AB, Tsygan NV, Safarov BI, Voinov NE, Vasiliev AG. Blood-brain barrier: peculiarities of structural and functional organization in patients with glioblastoma. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):99-108. DOI: https://doi.org/10.17816/PED13599-108

The research of the blood-brain barrier began at the turn of the 18th–19th centuries. To date due to the large number of studies conducted, it is obvious that this system has an impossibly complex structure at the organ, tissue and molecular genetic levels. Scientific interest in the changes in the blood-brain barrier that occur during pathological neoplastic processes is increasing. As it turned out, the restructuring of this system is an important and integral stage in the pathogenesis of glioblastoma, a tumor of the central nervous system with the most unfavorable prognosis. Heterogeneous structure with the formation of areas of altered cellular composition, uneven and uncontrolled permeability, provided by a large number of transport vesicles and the destruction of tight contacts between endotheliocytes, active outflow of molecules from the parenchyma due to the continuous synthesis of new portions of ABC-carrier proteins, the creation of an immature vascular network under the influence of high expression of VEGF by tumor cells — the main characteristics of the hematopoietic barrier, formed in glioblastoma and supporting its survival. The further research of the features of the structure and mechanisms of functioning of the blood-brain barrier in glioblastoma is a new and promising task in modern neuro–oncology, the solution of which will not only expand the understanding of the biology of the most common and malignant brain tumor but will also improve the effectiveness of treatment of patients and improve the prognosis.

Keywords: blood-brain barrier; glioblastoma; blood-tumour barrier; brain; neurooncology.

Received: 18.08.2022 **Revised:** 14.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

Термин «гематоэнцефалический барьер» (ГЭБ) был введен в 1921 г. Линой Соломоновной Штерн [24]. В то время под данным понятием подразумевался особый защитный аппарат, способный «просеивать» в паренхиму мозга вещества, присутствующие в крови. Благодаря большому количеству проведенных исследований за последние 100 лет сформировалось четкое представление, что ГЭБ — это сложно организованная динамическая система, выполняющая не только защитную функцию, но и поддерживающая гомеостаз, обеспечивая необходимым питанием структуры головного мозга.

Детальные и тщательные электромикроскопические исследования позволили подробно изучить структурную организацию ГЭБ. Анатомическими элементами, из которых складывается данная система, служат морфологически и функционально связанные между собой эндотелиоциты капилляров, перициты и астроциты, объединенные понятием «нейроваскулярная единица» [1–3, 23].

Следует отметить, что эндотелиоциты ГЭБ отличаются от аналогичных клеток других органов и систем [14, 19]. Для эндотелиальных клеток ГЭБ при отсутствии патологического процесса характерно весьма ограниченное количество адгезивных молекул для лимфоцитов [14, 23]. Эндотелиоциты ГЭБ также характеризуются низким содержанием трансцитозных везикул и наличием плотных контактов, полностью герметизирующих межклеточные пространства и создающих высокое трансэндотелиальное электрическое сопротивление, что значительно ограничивает парацеллюлярную диффузию [12] (рис. 1, часть А). Основными строительными элементами плотных контактов являются клаудин-5 и окклюдины [17]. Данные белки имеют внутриклеточные домены, связанные с каркасным белком ZO1 (зонулаокклюдин-1), тем самым регулируя цитоскелет.

Эндотелиоцитам отведена главная роль контроля проницаемости ГЭБ [3, 11] (рис. 1, часть В). За счет наличия плотных контактов между эндотелиальными клетками парацеллюлярный транспорт возможен лишь для малых гидрофильных молекул (ионы, вода). Трансцеллюлярная диффузия в ГЭБ допустима, однако тоже имеет жесткие ограничения: отсутствие заряда, липофильность и низкая молекулярная масса (менее 400 Да). Для транспорта более сложных веществ эндотелиальные клетки ГЭБ экспрессируют SLC (транспортные белки растворенных веществ) и ряд рецепторов, регулирующих рецептор-опосредованный эндоцитоз, часть которых приведена ниже.

Транспортные системы гематоэнцефалического барьера

Транспортная система	Транспортер	Субстрат	Направление транспорта
Транспорт, опосредованный переносчиками растворенных веществ (Solutecarrier, SLC)	GLUT-1 (транспортер глюкозы-1)	Глюкоза, сахара	В паренхиму мозга
	SMIT (котранспортер натрия/мио-инозитола)	Мио-инозитол	В паренхиму мозга
	CAT-1, CAT-3(катионный переносчик аминокислот)	Лизин, аргинин	В паренхиму мозга
	LAT1–2 (транспортер больших нейтральных аминокислот)	Глутамат, гистидин, триптофан, тирозин, аспарагин и др.	В паренхиму мозга
	GLYT-1 (транспортер глицина)	Глицин	В паренхиму мозга
	MCT-1 (транспортер монокарбоксилата)	Лактат, кетоновые тела	В паренхиму мозга
	FATP-1, FATP-4, MSFD2A/NLS-1 (транспортеры жирных кислот)	Незаменимые жирные кислоты	В паренхиму мозга
	ENTI1-2, CNTI1-3 (нуклеозидные транспортеры)	Нуклеозиды, нуклеиновые кислоты	В паренхиму мозга
	MCT-8, OATP1C1 (транспортеры гормонов)	Тиреоглобулины (T3 и T4)	В паренхиму мозга
	SMVT (натрий-зависимый мультивитаминный транспортер)	Витамины	В паренхиму мозга
	OAT2-3, OCT1-3, OCTN-2 (переносчики органических анионов и катионов)	Анионы и катионы	В паренхиму мозга
	SNAT2-3, SNAT-5 (натрий связанный переносчик нейтральных аминокислот)	Аланин, пролин, серин, глицин, глутамин	Из паренхимы мозга
	ASCT-1 (переносчик аланина, серина, цистеина)	Аланин, серин, цистеин, глицин, изолейцин, лейцин	Из паренхимы мозга
	TAUT (переносчик таурина)	Таурин	Из паренхимы мозга
Транспорт, опосредованный рецепторами	TfR (рецептор трансферрина)	Трансферрин	В паренхиму мозга
	IR (инсулиновый рецептор)	Инсулин	В паренхиму мозга
	LEP-R (рецептор лептина)	Лептин	В паренхиму мозга
	V1 (рецептор вазопрессина)	Вазопрессин	Двунаправленный
	LRP-1 (липопротеиновый рецептор)	Липопротеины	Из паренхимы мозга
Транспорт, опосредованный АТФ-связывающими кассетными транспортерами	P-gp, MDR1 (P-гликопротеин)	Токсины и ксенобиотики, в том числе лекарственные препараты	Из паренхимы мозга
	MRP (другие белки мультилекарственной устойчивости)		
	BCRP (белок устойчивости к раку молочной железы)		

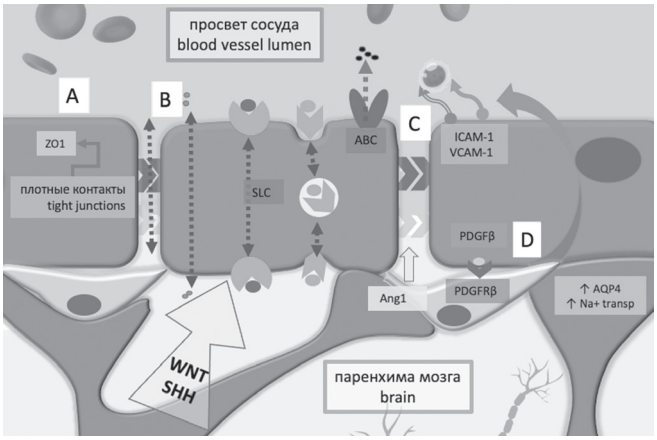


Рис. 1. Строение и функционирование гематоэнцефалического барьера в физиологических условиях. A — эндотелиоциты соединены между собой плотными контактами, состоящими из белков клаудина-5 и окклюдина. У данных соединений имеется внутриклеточный домен, регулирующий цитоскелет через зонулаокклюдин-1 (ZO1); B — показаны основные транспортные механизмы в эндотелии (трансцеллюлярный, парацеллюлярный, с помощью транспортных белков растворенных веществ (SLC) и белка рецептор-опосредованного эндоцитоза (РОЭ) и эффлюкс-путь через белки ABC (АТФ-связывающие кассетные транспортеры). Регуляция экспрессии данных переносчиков контролируется астроцитами и перицитами посредством WNT-β-катенинового и SHH-сигнального путей; C — перициты и астроциты совместно экспрессируют ангиотензин-1 (Ang1), отвечающий за формирование плотных контактов между эндотелиоцитами. Перициты контролируют экспрессию адгезивных молекул на эндотелиоцитах (ICAM-1, VCAM-1); D — фиксация перицитов на базальной мембране обеспечивается благодаря экспрессии им рецептора тромбоцитарного фактора роста β (PDGFRβ) и синтеза эндотелиоцитами тромбоцитаного фактора роста β (PDGFβ)

Fig. 1. The structure and functioning of the blood-brain barrier in physiological conditions. A. Endotheliocytes are connected by tight contacts consisting of proteins claudin-5 and occludin. These compounds have an intracellular domain that regulates the cytoskeleton through ZO1. B. The main transport mechanisms in the endothelium (transcellular, paracellular, by SLC and receptor-mediated endocytosis, and the efflux pathway through ABC proteins are shown. The regulation of the expression of these carriers is controlled by astrocytes and pericytes via the WNT-catenin and SHH signaling pathways. C. Pericytes and astrocytes express Ang1, which is responsible for the formation of tight contacts between endotheliocytes. Pericytes control the expression of adhesive molecules on endotheliocytes (ICAM-1, VCAM-1). D. Fixation of pericytes on the basement membrane is ensured by their expression of PDGFRβ and synthesis by endotheliocytes of PDGFβ

Главным эффлюксным механизмом ГЭБ считается транспорт, опосредованный АТФ-связывающими кассетными переносчиками, белками ABC, экспрессируемыми на апикальной мембране эндотелиоцитов [11]. Присутствие этих белков способствует быстрому выведению из паренхимы мозга токсических веществ и продуктов обмена.

При том что проницаемость ГЭБ определяется в первую очередь свойствами эндотелиоцитов, регулирование этого процесса происходит посредством перицитов и астроцитов (рис. 1, часть B). Проведенные генетические исследования ГЭБ продемонстрировали активность WNT-b-катенинового (Wingless) и SHH-сигнального (SonicHedgehog) путей [5, 8, 14]. Через данные сигнальные пути перициты и астроциты регулируют функциональное состояние и экспрессию соединительных и транспортных белков в эндотелии, тем самым корректируя трансклеточный и парацеллюлярный транспорт, поддерживая гомеостаз центральной нервной системы.

Перициты — периваскулярные клетки, встроенные в базальную мембрану, — прикрепляются к эндотелиальным клеткам благодаря синтезу последними PDGFβ (тромбоцитарного фактора роста β), действующего как аттрактант для перицитов, экспрессирующих PDGFRβ (рецептор к тромбоцитарному фактору роста β) [4, 8] (рис. 1, часть D). На экспериментальной модели было показано, что дефицит перицитов приводит к нарушению транспорта через ГЭБ омега-3 жирных кислот, необходимых для нормального функционирования нейронов [7]. Как оказалось, регуляция данного процесса происходит через индукцию перицитами белка-переносчика MSFD2A/NLS1. Помимо этого, перициты играют важную роль в поддержание каркасной структуры ГЭБ, синтезируя компоненты внеклеточного матрикса (протеогликан, коллаген, эластин) и сократительные белки (актин, тропомиозин, миозин), тем самым моделируя диаметр капилляров и регулируя мозговой кровоток [13]. Стоит отметить и роль перицитов в реализации работы иммунной системы. Перициты контролируют экспрессию молекулы межклеточной адгезии лимфоцитов (ICAM-1) и молекулу адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) (рис. 1, часть C), а также синтезируют ИЛ-1β и ИЛ-6 [23].

Еще одним важным компонентом нейроваскулярной единицы является астроцит — глиальная клетка с большим количеством длинных ветвящихся отростков, с помощью которых астроцит контактируют с нейронами и эндотелием, таким образом обеспечивая связь между нейронной и сосудистой сетью. Важной функцией астроцитов слу-

жит сохранение постоянства водно-электролитного баланса головного мозга. На их отростках в зонах контакта с эндотелием находится большое количество аквапорина-4 (AQP4), способствующего выведению интерстициальных растворенных веществ из субарахноидального пространства, транспортеров для таких нейромедиаторов, как глутамат, гамма-аминомасляная кислота и глицин, а также Na^+/H^+-обменников, бикарбонатных транспортеров, калиевых каналов, Na^+/K^+-АТФазы и $Na^+/K^+/2Cl^-$-котранспортеров, с помощью которых регулируется гомеостаз ионов [2]. Помимо этого, астроциты могут повышать экспрессию Р-гликопротеина (P-gp), обеспечивая быстрое выведение токсических веществ. Совместно астроциты и перициты синтезируют ангиотензин-1 (Ang-1), который связывается с рецептором на эндотелиоцитах, что приводит к снижению проницаемости ГЭБ (через усиление плотных контактов) и ингибированию трансцеллюлярной диффузии [23] (рис. 1, часть С).

Таким образом, анатомические структуры, из которых складывается ГЭБ, функционируя совместно и зависимо друг от друга, не только защищают паренхиму головного мозга, но и регулируют его функционирование и метаболизм. Изучение механизмов работы ГЭБ имеет не только фундаментальное, но и прикладное клиническое значение. Исследование особенностей функционирования ГЭБ при патологических процессах можно рассматривать как перспективные с целью повышения эффективности лекарственной терапии и продления резистентности.

Гематоопухолевый барьер

Изменение ГЭБ — неотъемлемый компонент патогенеза глиобластомы. Быстрый диффузный рост данного новообразования, потребность в большом количестве питательных веществ и необходимость формирования защитного иммуносупрессивного окружения приводят к разрушению как анатомической, так и функциональной структуры ГЭБ и формированию гематоопухолевого барьера (ГОБ) [6, 8, 11, 20].

Инфильтративный рост глиобластомы смещает и разрушает отростки астроцитов, нарушая водно-электролитный гомеостаз, вызывая задержку воды и метаболитов, что влечет за собой отек вещества головного мозга (рис. 2, часть А). Кроме того, реактивные астроциты экспрессируют сфингозин-1-фосфатный рецептор-3 (S1PR-3), что приводит к повышенной проницаемости ГОБ для иммунных клеток [13, 15].

Перициты в глиобластоме могут дифференцироваться из опухолевых стволовых клеток [4, 26] (рис. 2, часть В). Для ГОБ характерно неравномерное

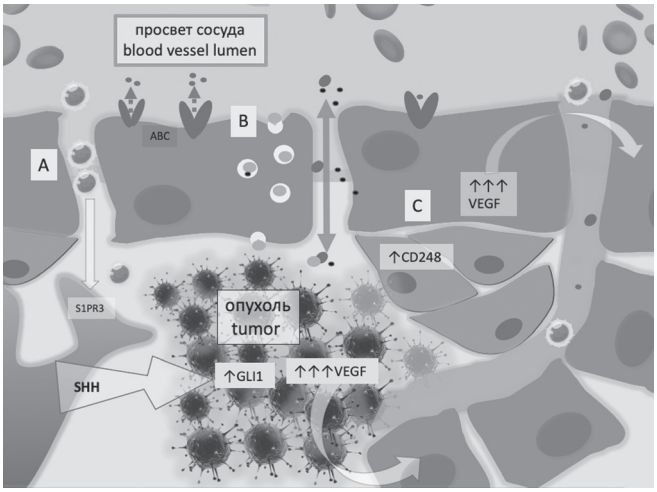


Рис. 2. Строение и функционирование гематоопухолевого барьера. А — разрушение плотных контактов из клаудина-5 и окклюдина приводит к повышенной неконтролируемой парацеллюлярной диффузии и нарушению цитосклелета эндотелиоцита. Инфильтративный рост глиобластомы вызывает смещение и разрушение отростков астроцитов. Реактивные астроциты экспрессируют сфингозин-1-фосфатный рецептор-3 (S1PR-3), что усиливает инфильтрацию Т-лимфоцитами; В — эндотелиоциты гематоопухолевого барьера характеризуются потерей многих переносчиков и наличием большого количества транспортных везикул и белков ABC; С — распределение перицитов гематоопухолевого барьера неравномерное с чередованием зон их отсутствия и областей со слоистой структурой. Дифференцирующиеся из стволовых опухолевых клеток перициты экспрессируют в большом количестве эндосиалин (CD248). Формирование новых сосудов в глиобластоме происходит посредством синтеза опухолевыми клетками и эндотелиоцитами VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). GLI-1 — белок цинкового пальца-1

Fig. 2. The structure and functioning of BTB. A — the destruction of tight junctions (claudin-5 and occluding) leads to increased uncontrolled paracellular diffusion and disruption of the endotheliocyte cytoskeleton. Infiltrative growth of glioblastoma causes displacement and destruction of astrocyte processes. Reactive astrocytes express S1PR-3, which enhances infiltration by T-lymphocytes; B — endotheliocytes are characterized by the loss of many carriers and the presence of a large number of transport vesicles and ABC proteins; C — the distribution of pericytes is uneven with alternating zones of their absence and areas with a layered structure. Differentiating from stem tumor cells, pericytes express a large amount of CD248. The formation of new vessels in glioblastoma occurs through the synthesis of VEGF by tumor cells and endotheliocytes

распределение перицитов на эндотелии с формированием зон отсутствия данных клеток и областей с большой их концентрацией. Такая структура ГОБ необходима, с одной стороны, для улучшения проницаемости для питательных веществ, учитывая выраженную пролиферацию клеток глиобластомы, а с другой — для формирования зон дополнительного защитного барьера. На сегодняшний день уже установлена обратная корреляция между концентрацией перицитов в ГОБ при глиобластоме и эффективностью химиотерапии [26]. Перициты глиобластом активно синтезируют эндосиалин (CD248), который играет важную роль в поддержании микроциркуляторного русла опухоли [18]. Стоит отметить, что экспрессия данного белка наблюдается только в злокачественных опухолях.

Значительные изменения наблюдаются и в эндотелиальном слое (рис. 2, часть C). Разрушение плотных контактов между эндолиоцитами приводит к повышенной парацеллюлярной диффузии через ГОБ, а снижение синтеза таких переносчиков-транспортеров, как GLU-1 (транспортер глюкозы-1) и MSFD2A/NLS1, увеличивает количество трансцитозных везикул [8, 22]. Для эндотелиоцитов ГОБ характерна повышенная экспрессия белков ABC, элиминирующих токсические вещества, в том числе лекарственные препараты, тем самым снижая эффективность противоопухолевой терапии. Помимо этого, эндотелиальные клетки глиобластом и сама опухоль экспрессируют большое количество VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), стимулирующего формирование новых незрелых сосудов, что приводит к еще большему разрушению эндотелия [11].

Стоит отметить, что в глиобластоме существуют зоны и с интактным ГЭБ с сохранением всех физиологических свойств [11, 16, 21, 25]. Сохранение областей с интактным ГЭБ служит защитным механизмом глиобластомы от действия различных токсических, в том числе противоопухолевых, веществ.

В настоящее время ведется активное изучение молекулярно-генетического взаимодействия между глиобластомой и ГОБ. В ряде научных работ, посвященных данному вопросу, была обнаружена высокая экспрессия в опухоли белка цинкового пальца-1 (GLI-1), белка-стимулятора SHH-сигнального пути [7, 9, 10] (рис. 2, часть C). Гиперактивация данного каскада приводит к быстрой пролиферации, высокой миграционной активности, поддержанию стволовых опухолевых клеток и синтезу дополнительных порций ABC-белков. На экспериментальной модели было показано, что стимуляция экспрессии GLI1 происходит посредством синтеза белка SHH астроцитами и эндотелиальными клетками, окружающими глиобластому [10].

В заключение можно сказать, что исследования патофизиологических процессов, определяющих взаимодействие между глиобластомой и ГЭБ/ГОБ, продолжаются. В значительной степени от разрешения сложных, интимных вопросов патогенеза и патоморфоза этого онкологического заболевания зависит прогноз и тактика лечения опухоли. На сегодняшний день сформировалось четкое понимание, что эффективность противоопухолевой терапии зависит не только от молекулярно-морфологических характеристик опухоли, но и от функционального состояния ГЭБ и ГОБ, определяющих возможность как прямого взаимодействия лекарственного препарата с опухолевыми клетками, так и выживаемость клеток глиобластомы при экстремальных воздействиях. Дальнейшее изучение структурно-функциональных особенностей этих барьеров приведет к более глубокому пониманию биологического поведения глиобластомы и определит специфические «терапевтические окна», что повысит эффективность и безопасность лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Источник финансирования. Работа проводились при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 075-15-2021-1360).

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Funding source. Research was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. 075-15-2021-1360).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Жаворонкова Т.Э., и др. Современная концепция структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера и основные механизмы нарушения его резистентности // Педиатрия. Журнал

им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 1. С. 135–141. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-135-141
2. Горбачева Л.Р., Помыткин И.А., Сурин А.М., и др. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы // Российский педиатрический журнал. 2018. Т. 21, № 1. С. 46–53. DOI: 10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53
3. Кувачева Н.В., Салмина А.Б., Комлева Ю.К., и др. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 4. С. 80–85.
4. Сушков С.А., Лебедева Е.И., Мяделец О.Д. Перициты как потенциальный источник неоангиогенеза // Новости хирургии. 2019. Т. 27, № 2. С. 212–221. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.2.212
5. Черепанов С.А., Баклаушев В.П., Габашвили А.Н., и др. Hedgehog-сигналинг и его роль в патогенезе нейроонкологических заболеваний // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, № 3. С. 332–342. DOI: 10.18097/PBMC20156103332
6. Хачатрян В.А., Ким А.В., Самочерных К.А., и др. Злокачественные опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2009. № 4. С. 3–20.
7. Armulik A., Genové G., Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises // Dev Cell. 2011. Vol. 21, No. 2. P. 193–215. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.07.001
8. Arvanitis C.D., Ferraro G.B., Jain R.K. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases // Nat Rev Cancer. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 26–41. DOI: 10.1038/s41568-019-0205-x
9. Bar E.E., Chaudhry A., Lin A., et al. Cyclopamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma // Stem Cells. 2007. Vol. 25, No. 10. P. 2524–2533. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0166
10. Becher O.J., Hambardzumyan D., Fomchenko E.I., et al. Gli activity correlates with tumor grade in platelet-derived growth factor-induced gliomas // Cancer Res. 2008. Vol. 68, No. 7. P. 2241–2249. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6350
11. 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
12. De Bock M., Van Haver V., Vandenbroucke R.E., et al. Into rather unexplored terrain-transcellular transport across the blood-brain barrier // Glia. 2016. Vol. 64, No. 7. P. 1097–1123. DOI: 10.1002/glia.22960
13. Brown L.S., Foster C.G., Courtney J.-M., et al. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain // Front Cell Neurosci. 2019. Vol. 13. ID282. DOI: 10.3389/fncel.2019.00282
14. Daneman R., Prat A. The blood-brain barrier // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015. Vol. 7. ID a020412. DOI: 10.1101/cshperspect.a020412
15. Gril B., Paranjape A.N., Woditschka S., et al. Reactive astrocytic S1P3 signaling modulates the blood-tumor barrier in brain metastases // Nat Commun. 2018. Vol. 9, No. 1. ID2705. DOI: 10.1038/s41467-018-05030-w
16. Groothuis D.R., Molnar P., Blasberg R.G. Regional blood flow and blood-to-tissue transport in five brain tumor models. Implications for chemotherapy // Prog Tumor Res. 1984. Vol. 27. P. 132–153. DOI: 10.1159/000408227
17. Haseloff R.F., Dithmer S., Winkler L., et al. Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects // Semin Cell Dev Biol. 2015. Vol. 38. P. 16–25. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.11.004
18. Jackson S., El Ali A., Virginito D., Gilberg M.R. Blood-brain barrier pericyte importance in malignant gliomas: what we can learn from stroke and Alzheimer's disease // Neuro Oncol. 2017. Vol. 19, No. 9. P. 1173–1182. DOI: 10.1093/neuonc/nox058
19. 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
20. Mo F., Pellerino A., Soffietti R., Rudà R. Blood-brain barrier in brain tumors: biology and clinical relevance // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, No. 23. ID 12654. DOI: 10.3390/ijms222312654
21. Nduom E.K., Yang C., Merrill M.J., et al. Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms // J Neurosurg. 2013. Vol. 119, No. 2. P. 427–433. DOI: 10.3171/2013.3.JNS122226
22. Da Ros M., De Gregorio V., Iorio A.L., et al. Glioblastoma chemoresistance: the double play by microenvironment and blood-brain barrier // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19, No. 10. ID2879. DOI: 10.3390/ijms19102879
23. Pandit R., Chen L., Gotz J. The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery // Adv Drug Deliv Rev. 2020. Vol. 165–166. P. 1–14. DOI: 10.1016/j.addr.2019.11.009
24. Stern L., Gautier R. Recherches sur le liquidecéphalorachidien. I. Les rapports entre le liquidecéphalorachidien et la circulation sanguine // Arch Int Physiol. 1921. Vol. 17, No. 2. P. 138–192. DOI: 10.3109/13813452109146211
25. Wesseling P., van der Laak J.A., de Leeuw H., et al. Quantitative immunohistological analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme // J Neurosurg. 1994. Vol. 81, No. 6. P. 902–909. DOI: 10.3171/jns.1994.81.6.0902

26. Zhou W., Chen C., Shi Y., et al. Targeting glioma stem cell-derived pericytes disrupts the blood–tumor barrier and improves chemotherapeutic efficacy // Cell Stem Cell. 2017. Vol. 21, No. 5. P. 591–603.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.10.002

REFERENCES

1. Berezhanskaya SB, Lukyanova EA, Zhavoronkova TE, et al. The modern concept of blood-brain barrier structural-functional organization and basic mechanisms of its resistance disorder. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2017;96(1):135–141. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-135-141
2. Gorbacheva LR, Pomytkin IA, Surin AM, et al. Astrocytes and their role in the pathology of the central nervous system. *Russian Pediatric Journal*. 2018;21(1): 46–53. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53
3. Kuvacheva NV, Salmina AB, Komleva YuK, et al. Permeability of the hematoencephalic barrier in normalcy, brain development pathology and neurodegeneration. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(4):8085. (In Russ.)
4. Sushkou SA, Lebedeva EI, Myadelets OD. Pericytes as a potential source of neoangiogenesis. *Surgery news*. 2019;27(2):212–221. (In Russ.) DOI: 10.18484/2305-0047.2019.2.212
5. Cherepanov SA, Baklaushev VP, Gabashvili AN, et al. Hedgehog signaling in the pathogenesis of neuro-oncology diseases. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015;61(3): 332–342. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20156103332
6. Khachatryan VA, Kim AV, Samochernykh KA, et al. Zlokachestvennye opukholi golovnogo mozga, sochetayushchiesya s gidrotsefaliei. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2009. № 4. С. 3–20. (In Russ.)
7. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell*. 2011;21(2): 193–215. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.07.001
8. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(1):26–41. DOI: 10.1038/s41568-019-0205-x
9. Bar EE, Chaudhry A, Lin A, et al. Cyclopamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma. *Stem Cells*. 2007;25(10): 2524–2533. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0166
10. Becher OJ, Hambardzumyan D, Fomchenko EI, et al. Gli activity correlates with tumor grade in platelet-derived growth factor-induced gliomas. *Cancer Res*. 2008;68(7): 2241–2249. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6350
11. 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
12. De Bock M, Van Haver V, Vandenbroucke RE, et al. Into rather unexplored terrain-transcellular transport across the blood-brain barrier. *Glia*. 2016;64(7): 1097–1123. DOI: 10.1002/glia.22960
13. Brown LS, Foster CG, Courtney J-M, et al. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:282. DOI: 10.3389/fncel.2019.00282
14. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7:a020412. DOI: 10.1101/cshperspect.a020412
15. Gril B, Paranjape AN, Woditschka S, et al. Reactive astrocytic S1P3 signaling modulates the blood-tumor barrier in brain metastases. *Nat Commun*. 2018;9(1):2705. DOI: 10.1038/s41467-018-05030-w
16. Groothuis DR, Molnar P, Blasberg RG. Regional blood flow and blood-to-tissue transport in five brain tumor models. Implications for chemotherapy. *Prog Tumor Res*. 1984;27:132–153. DOI: 10.1159/000408227
17. Haseloff RF, Dithmer S, Winkler L, et al. Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;38:16–25. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.11.004
18. Jackson S, El Ali A, Virginito D, Gilberg MR. Blood-brain barrier pericyte importance in malignant gliomas: what we can learn from stroke and Alzheimer's disease. *Neuro Oncol*. 2017;19(9):1173–1182. DOI: 10.1093/neuonc/nox058
19. 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
20. Mo F, Pellerino A, Soffietti R, Rudà R. Blood-brain barrier in brain tumors: biology and clinical relevance. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12654. DOI: 10.3390/ijms222312654
21. Nduom EK, Yang C, Merrill MJ, et al. Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms. *J Neurosurg*. 2013;119(2): 427–433. DOI: 10.3171/2013.3JNS122226
22. Da Ros M, De Gregorio V, Iorio AL, et al. Glioblastoma chemoresistance: the double play by microenvironment and blood-brain barrier. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2879. DOI: 10.3390/ijms19102879
23. Pandit R, Chen L, Gotz J. The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;165–166:1–14. DOI: 10.1016/j.addr.2019.11.009
24. Stern L, Gautier R. Recherches sur le liquidecéphalo-rachidien. I. Les rapports entre le liquidecéphalo-rachidien et la circulation sanguine. *Arch Int Physiol*. 1921;17(2):138–192. DOI: 10.3109/13813452109146211

25. Wesseling P, van der Laak JA, de Leeuw H, et al. Quantitative immunohistological analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 1994;81(6):902–909. DOI: 10.3171/jns.1994.81.6.0902

26. Zhou W, Chen C, Shi Y, et al. Targeting glioma stem cell-derived pericytes disrupts the blood–tumor barrier and improves chemotherapeutic efficacy. *Cell Stem Cell*. 2017;21(5):591–603.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.10.002

◆ Информация об авторах

**Софья Сергеевна Скляр* — канд. мед наук, мл. научн. сотр. научно-исследовательской лаборатории 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; мл. научн. сотрудник центра доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», Ленинградская область, г. Гатчина, Россия. E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий, центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская область, Россия; руководитель ресурсного центра нейрокогнитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. E-mail: alexander.trashkov@gmail.com

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

Андрей Леонидович Коневега — канд. физ.-мат. наук, руководитель отделения молекулярной и радиационной биофизики, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт"», Ленинградская обл., г. Гатчина, Россия; заведующий отделом биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. E-mail: konevega_al@pnpi.nrcki.ru

Марина Юрьевна Копаева — научн. сотр., Ресурсный центр нейрокогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"», Москва, Россия. E-mail: m.kopaeva@mail.ru

Антон Борисович Черепов — вед. инженер, Ресурсный центр нейрокогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"», Москва, Россия. E-mail: ipmagus@mail.ru

◆ Information about the authors

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

Alexander P. Trashkov — Head, Center of Preclinical and Clinical Research, St. Petersburg B.P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, Gatchina, Russia; Head of the Neurocognitive Research Resource Center, National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia. E-mail: alexander.trashkov@gmail.com

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

Andrey L. Konevega — MD, PhD, Head, Department of Molecular and Radiation Biophysics, St. Petersburg B.P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, Gatchina, Russia; Head of the Department of Biomedical Technologies, National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia. E-mail: konevega_al@pnpi.nrcki.ru

Marina Yu. Kopaeva — Research Associate, Laboratory of Neuroscience National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia. E-mail: m.kopaeva@mail.ru

Anton B. Cherepov — Lead Engineer, Center for Neurocognitive Research. National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia. E-mail: ipmagus@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Николай Васильевич Цыган — д-р мед. наук, вед. научн. сотр., ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”», Ленинградская обл., Гатчина, Россия; доцент, кафедра нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: 77th77@gmail.com

Бобир Ибрагимович Сафаров — канд. мед. наук, заведующий 4-м отделением. ФГБУ «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

Никита Евгеньевич Воинов — врач-нейрохирург. ФГБУ «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: nik_voin@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, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: avas7@mail.ru

◆ Information about the authors

Nikolai V. Tsygan — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department Neurology, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; Leading Research Associate, St. Petersburg B.P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, Gatchina, Russia. E-mail: 77th77@gmail.com

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

Nikita E. Voinov — Neurosurgeon. Polenov Russian Neurosurgical Institute — the Branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: safarovbob@mail.ru

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head, Pathophysiology Department. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED135109-119
Научная статья

НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПОЛИКИСТОЗ ЯИЧНИКОВ У РЕБЕНКА С ТЯЖЕЛОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *INSR*. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

© Д.О. Иванов, А.Н. Тайц, Л.В. Дитковская, Н.Н. Матвеева, О.Л. Красногорская, А.В. Поздняков, И.В. Мызникова, А.А. Малышева, С.В. Кузьминых, А.Д. Орлова, А.А. Веретенникова

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

Для цитирования: Иванов Д.О., Тайц А.Н., Дитковская Л.В., Матвеева Н.Н., Красногорская О.Л., Поздняков А.В., Мызникова И.В., Малышева А.А., Кузьминых С.В., Орлова А.Д., Веретенникова А.А. Неонатальный сахарный диабет и поликистоз яичников у ребенка с тяжелой инсулинорезистентностью, обусловленной вариантом в гене *INSR*. Описание клинического случая // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 109–119. DOI: https://doi.org/10.17816/PED135109-119

В основе редких тяжелых синдромов резистентности к инсулину, таких как синдромы Донахью, Рабсона – Менденхолла и инсулинорезистентность типа А, лежат мутации в гене рецептора инсулина (INSR). Синдромы Донахью и Рабсона – Менденхолла обусловлены биаллельными мутациями в α- и/или β-субъединицах INSR, характеризуются тяжелым течением с выраженной клинической симптоматикой и неблагоприятным прогнозом. Для всех синдромов резистентности к инсулину свойственно значительное повышение уровня инсулина в плазме крови при отсутствии ожирения, прогрессирующего сахарного диабета и избытка андрогенов. Синдром поликистозных яичников и/или стромальный гипертекоз развивается у взрослых пациенток с синдромальными формами инсулинорезистентности. Трудность наблюдения и лечения таких пациентов связана с низкой частотой встречаемости, а потому и с отсутствием практики консервативной терапии и с малым опытом оперативных вмешательств.

Мы представляем редкий клинический случай осложненного течения синдрома Донахью, диагностированный у 2-месячной пациентки. Особенностью данного клинического случая были гигантские растущие мультифолликулярные яичники, ставшие абсолютным показанием для удаления пораженного органа.

Опыт лечения и наблюдения данной пациентки отражает важность ранней верификации диагноза, своевременного назначения адекватной терапии, позволяет объективно оценить эффективность проводимого лечения, помогает в выборе врачебной тактики и прогнозировании течения и исхода заболевания.

Ключевые слова: инсулинорезистентность; синдром Донахью; синдром Рабсона – Менденхолла; инсулинорезистентность типа А; мутации в гене *INSR*; гипертекоз яичников; мультифолликулярные яичники гипергликемия; неонатальный сахарный диабет.

Поступила: 11.08.2022 **Одобрена:** 14.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED135109-119
Research Article

NEONATAL DIABETES MELLITUS AND POLYCYSTIC OVARIES IN A CHILD WITH SEVERE INSULIN RESISTANCE CAUSED BY A VARIANT IN THE *INSR* GENE. DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE

© Dmitry O. Ivanov, Anna N. Taits, Liliya V. Ditkovskaya, Nadezhda N. Matveeva, Olga L. Krasnogorskaya, Alexander V. Pozdnyakov, Irina V. Myznikova, Anna A. Malysheva, Svetlana V. Kuzminykh, Anastasia D. Orlova, Anna A. Veretennikova

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

For citation: Ivanov DO, Taits AN, Ditkovskaya LV, Matveeva NN, Krasnogorskaya OL, Pozdnyakov AV, Myznikova IV, Malysheva AA, Kuzminykh SV, Orlova AD, Veretennikova AA. Neonatal diabetes mellitus and polycystic ovaries in a child with severe insulin resistance caused by a variant in the *INSR* gene. Description of the clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):109-119. DOI: https://doi.org/10.17816/PED135109-119

Rare severe insulin resistance syndromes such as Donohue syndrome, Rabson–Mendenhall syndrome, and type A insulin resistance are caused by mutations in the insulin receptor (INSR) gene. Donohue and Rabson–Mendenhall syndromes are caused by biallelic mutations in the α- and / or β-subunits of INSR, are characterized by a severe course with severe clinical symptoms and an unfavorable prognosis. The difficulty of managing and treating these patients is associated with a low incidence, lack of practice in managing such patients, as well as a lack of experience in surgical interventions in these patients.

All insulin resistance syndromes are characterized by a significant increase in the level of insulin in the blood plasma in the absence of obesity, progressive diabetes mellitus and an excess of androgens. Polycystic ovary syndrome or stromal hyperthecosis develops in adult patients with syndromic forms of insulin resistance.

We present a rare clinical case of a complicated course of Donohue syndrome, diagnosed in a 2-month-old patient. A feature of this clinical case was the giant growing multifollicular ovaries, which became an absolute indication for organ resection surgery.

The experience of treatment and observation of this patient reflects the importance of early verification of the diagnosis, timely appointment of adequate therapy, allows you to objectively assess the effectiveness of the treatment, helps in choosing medical tactics and predicting the course and outcome of the disease.

Keywords: insulin resistance; Donohue syndrome; Rabson–Mendenhall syndrome; insulin resistance type A; INSR gene mutation; ovarian hyperthecosis; multifollicular ovaries; hyperglycemia; neonatal diabetes mellitus.

Received: 11.08.2022 **Revised:** 14.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

В основе редких тяжелых синдромов резистентности к инсулину, таких как синдромы Донахью и Рабсона – Менденхолла и инсулинорезистентность типа А, лежат мутации в гене рецептора инсулина (*INSR*). Синдромы Донахью и Рабсона – Менденхолла обусловлены биаллельными мутациями в α- и/или β-субъединицах *INSR*, характеризуются тяжелым течением с выраженной клинической симптоматикой и неблагоприятным прогнозом [1, 2, 4, 6, 15]. Большинство пациентов погибает в течение первых лет жизни от рецидивирующих инфекций на фоне тяжелой прогрессирующей гипотрофии или гипертрофической кардиомиопатии [6, 7, 13]. Инсулинорезистентность типа А — наиболее мягкая форма заболевания с дебютом в подростковом возрасте и благоприятным для жизни прогнозом, как правило связана с гетерозиготными мутациями в β-субъединице инсулинового рецептора [1, 4, 15].

Основными клинико-лабораторными признаками всех синдромов резистентности к инсулину являются: *acanthosis nigricans*, значительное повышение уровня инсулина в плазме крови при отсутствии ожирения, прогрессирующий сахарный диабет, избыток андрогенов. Вероятность развития диабета и его тяжесть напрямую зависит от степени резистентности к инсулину [3, 5, 6, 13]. Так, в случае синдрома Донахью, как правило, развивается неонатальный сахарный диабет, в то время как у пациентов с инсулинорезистентностью типа А диабет или нарушенная толерантность к глюкозе считаются одним из наиболее поздних проявлений синдрома и могут быть хорошо компенсированы с помощью бигуанидов (метформина) [10]. Синдром поликистозных яичников и/или стромальный гипертекоз у пациенток с синдромальными формами инсулинорезистентности редко встречается в раннем возрасте. Описаны лишь единичные клинические случаи [6, 9, 12, 13]. Известно, что инсулин стимулирует гормональную активность гранулезных и тека-клеток яичника, что приводит к повышению синтеза половых стероидов. Влияние инсулина на яичниковый стероидогенез и рост гранулезных клеток реализуется через собственные инсулиновые рецепторы и опосредовано через рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Инсулин повышает активность 17α-гидроксилазы и 17α-лиазы, ключевых ферментов биосинтеза андрогенов в яичниках, а также увеличивает уровень свободного тестостерона за счет снижения синтеза глобулинсвязывающего полового стероида [11, 14–16]. Кроме того, при гиперинсулинемии активация стероидогенеза происходит еще и за счет повышения количества рецепторов лютеинизирующего гормона в гранулезе. На фоне повышенной продукции андрогенов нарушается фолликулогенез, что приводит к образованию множественных мелких фолликулов и гиперплазии стромы. Ростовые эффекты инсулина на яичник проявляются в стимуляции интерстициальных клеток, приводя к увеличению его объема [14–16].

Трудность лечения новорожденных с синдромальными формами инсулинорезистентности обусловлена тяжестью течения заболевания, низкой частотой встречаемости и, как следствие, отсутствием опыта работы с такими пациентами в мире. В связи с этим крайне важна ранняя диагностика и своевременное начало патогенетической терапии.

На сегодняшний день наиболее эффективный метод лечения — применение рекомбинантных препаратов ИФР-1 в сочетании с бигуанидами [11, 13]. Кроме патогенетической терапии, направленной на снижение инсулинорезистентности, проводится адекватная нутритивная поддержка, симптоматическая терапия.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, родилась 14.11.2020, в срок, с низким весом и задержкой роста, вес 1760 г (–3,57 SDS), длина тела 45 см (–1,93 SDS). Родоразрешение проведено путем кесарева сечения в связи с нарастающей внутриутробной гипоксией плода. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Из анамнеза известно, что данная беременность 2-я (1-й ребенок здоров), протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности, на 16/17-й неделе мать перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19. По данным ультразвукового исследования на сроке 38/39 нед. выявлена выраженная задержка развития плода (масса плода 1948 ± 243 г). Брак близкородственный, наследственность по сахарному диабету не отягощена.

С рождения состояние ребенка средней тяжести, обращали на себя внимание диспропорциональное телосложение, относительная макроцефалия, укорочение длины конечностей, выраженное истончение подкожно-жировой клетчатки, мышечная гипотрофия, *acanthosis nigricans*, гипертрихоз, аномалии развития лицевого черепа — высокий лоб, большие выступающие глаза, широкая спинка носа, широкие ноздри, гиперплазия десен («лицо эльфа»), — телархе, макрогенитализм, гипертрофированный клитор, пупочная грыжа без признаков ущемления, пролапс прямой кишки, сниженная спонтанная двигательная активность (рис. 1). Дыхательных и гемодинамических нарушений у ребенка не было. К груди приложена в родильном зале,

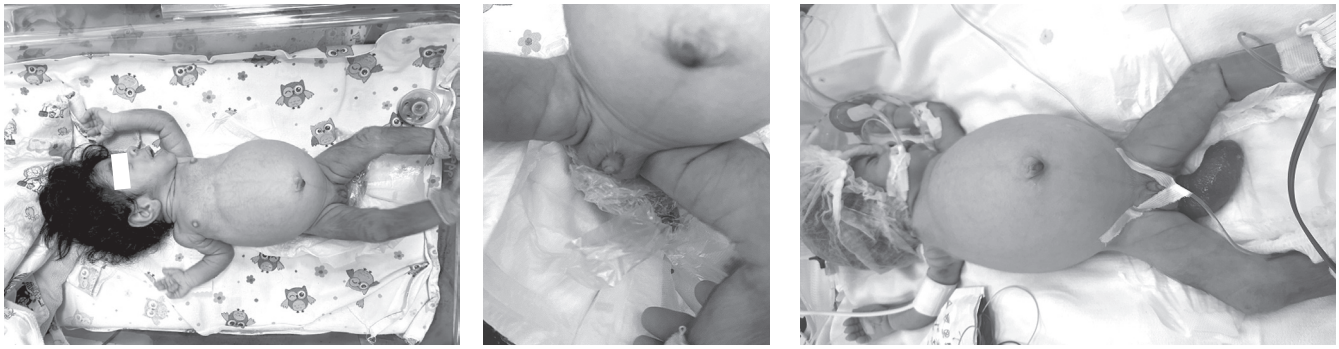


Рис. 1. Внешний вид пациента с синдромом Донахью
Fig. 1. The appearance of a patient with Donohue syndrome

получала докорм смесью. С первых дней жизни отмечались низкие прибавки массы тела, несмотря на достаточное энтеральное питание.

На 7-е сутки жизни выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, выявлены признаки «старого» тромбоза интерлобулярных вен без поражения магистральных почечных и нижней полой вен, нетипичное разделение ствола воротной вены на ветви и увеличенные в объеме мультифолликулярные яичники.

С 3-й недели жизни отмечалось резкое ухудшение состояния за счет появления лихорадки до 39 °С, тахикардии, тахипноэ, умеренного вздутия живота, ахоличного стула. Девочка находилась в отделении реанимации. В серии клинических анализов крови выявили снижение уровня гемоглобина до 110 г/л, лейкоцитоз до 23,6–34,2 тыс., изменение лейкоцитарной формулы за счет нарастания числа палочкоядерных нейтрофилов. По результатам биохимического анализа крови зарегистрировано: гипопротеинемия — до 40,0 г/л (N 44–76); гиперферментемия — аланинаминотрансфераза 60,0 Ед/л (N 0–40) и аспартатаминотрансфераза 62,0 Ед/л (N 0–40), гамма-глутамилтрансфераза 387,0 Ед/л (N 9–36); гипербилирубинемия — билирубин общий 63,5 ммоль/л (N 3,4–20,5), прямой 45,4 ммоль/л (N 0,0–8,6). В анализе мочи выраженная протеинурия до 8,8 г/л, эритроцитурия 10 501,0 кл/мкл, лейкоцитурия 358,0 кл/мкл и стойкая оксалурия.

Получала инфузионную и антибактериальную терапию (цефаперазон, ванкомицин), полное парентеральное питание. При дальнейшем обследовании выявлена стойкая гипергликемия до 30 ммоль/л, по данным кислотно-основного состояния отмечались признаки метаболического ацидоза. Гипергликемия сопровождалась глюкозурией (сахар в моче до 2000 мг/дл) и кетонурией. Ребенку был установлен диагноз: «Неонатальный сахарный диабет». По жизненным показаниям начато внутривенное введение простого инсулина со скоростью 0,05–0,2 ед/(кг · ч) в зависимости от показателей глюкозы крови.

До начала инсулинотерапии провели определение уровней инсулина и С-пептида, которые оказались запредельно высокими: инсулин более 302,0 мкМЕ/мл (N 2,0–25,0); С-пептид выше 16,0 нг/мл (0,5–3,2). При суточном мониторировании уровня глюкозы крови на фоне проводимой инсулинотерапии зафиксирована значимая вариабельность гликемии в течение суток от 1,7 до 22,0 ммоль/л, причем эпизоды гипогликемии были неоднократно зарегистрированы перед кормлением. Энтеральное питание было восстановлено, адаптированными смесями дробно через зонд, однако прибавки в весе были скудными. Постепенно потребность в инсулине снизилась, участились эпизоды гипогликемии и препарат был отменен. В дальнейшем для коррекции нарушений углеводного обмена и повышения чувствительности периферических рецепторов к инсулину ребенку была назначена терапия бигуанидами (метформин) в дозе 70 мг/(кг · сут), в 4 приема, через рот, на фоне которой удалось достичь целевых показателей гликемии, при этом существенного снижения уровней инсулина и С-пептида не было. Кроме того, отмечалось значительное увеличение объема живота, постоянное вправляемое выпадение слизистой оболочки прямой кишки, оволосение лобковой области и подмышечных впадин, увеличение клитора, кроме того, у девочки был диагностирован врожденный порок сердца — стеноз клапана легочной артерии.

Принимая во внимание выраженные признаки гиперандрогении было проведено кариотипирование (кариотип 46XX, нормальный женский) и расширенное гормональное исследование: 17-гидроксипрогестерон 1,90 нг/мл (N 0,1–3,1), лютеинизирующий гормон 1,11 мМЕ/л (N 0,02–8,0), фолликулостимулирующий гормон 0,5 мМЕ/л (N 0,7–6,7), пролактин 9,3 нг/мл (N 2,0–20,0),

ИФР-1 395,2 нг/мл (N 44–206), эстрадиол 115,3 пг/мл; тестостерон 0,92 нмоль/л (N 0,03–0,17); андростендион 23,4 нмоль/л (N 0,3–5,0).

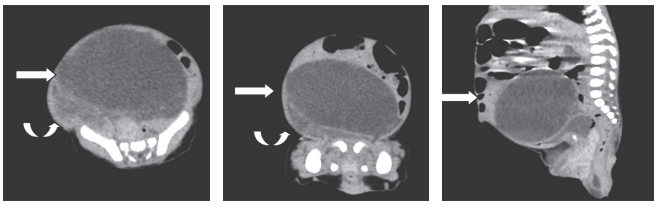
При ультразвуковом исследовании в возрасте 2 мес. визуализация была затруднена. Практически весь объем брюшной полости выполнен неоднородным объемным образованием, представленным множественными кистозными структурами с гиперэхогенными перегородками объемом до 3 см^3.

По данным мультислайсной спиральной компьютерной томографии выявлено крупное кистозное многокамерное образование, исходящее из органов малого таза, с четкими ровными краями, наличием перегородок в структуре (85 × 105 × 90 мм); почки увеличены в размерах; выпадение прямой кишки.

При повторном исследовании отмечено увеличение яичников. В области малого таза, с распространением в брюшную полость, крупные кистозные образования, прилежащие друг к другу. Размеры наибольшего 94 × 56 × 65 мм (прямая стрелка), однородной плотностью 10…15 HU и тонкой капсулой. Справа определяется образование размерами 42 × 15 × 25 мм (изогнутая стрелка) однородной плотности 10…15 HU, с тонкой капсулой. После в/в введения контрастного препарата отмечается более отчетливая визуализация капсулы кист (рис. 2).

Учитывая наличие у ребенка множественных микроаномалий развития, выраженных признаков лицевого дисморфизма, неонатального сахарного диабета, сопряженного с крайне высокими уровнями инсулина и С-пептида, отсутствие подкожной жировой клетчатки, прогрессирующую гипотрофию, клинико-лабораторные признаки гиперандрогении, *acanthosis nigricans* и мультифолликулярных яичников, заподозрен синдром Донахью (лепрохаунизм). Для уточнения диагноза образец крови был отправлен на молекулярно-генетическое исследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва). Проведено молекулярно-генетическое исследование — секвенирование панели «Сахарный диабет – гиперинсулинизм», в результате которого выявлен ранее описанный при инсулинорезистентности типа А (PMID:11260230; OMIM 610549) патогенный вариант нуклеотидной последовательности в 3-м экзоне гена *INSR* c.G839A: p.c280y, (HGMD: CH010893) в гомозиготном состоянии, подтверждающий наличие у ребенка синдромальной формы инсулинорезистентности (синдром Донахью?).

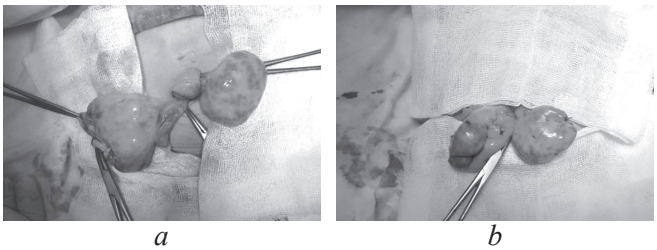
В связи с прогрессирующим ухудшением состояния, обусловленным метаболическими нарушениями на фоне течения неонатального сахарного диабета, развитием синдрома внутрибрюшного



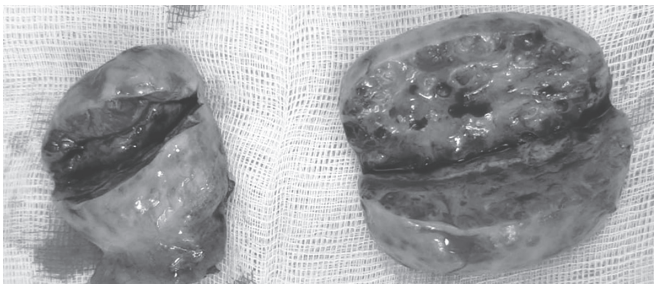
a *b* *c*

Рис. 2. Результаты мультислайсной спиральной компьютерной томографии. Реконструкции в проекциях: *a* — аксиальной, *b* — коронарной, *c* — сагиттальной. Стрелками обозначены кистозные образования

Fig. 2. CT reconstructions: *a* — axial, *b* — coronal, *c* — sagittal projections. Arrows indicate cystic formations



a *b*



c

Рис. 3. Хирургическое лечение: *a*, *b* — резекция правого яичника; *c* — макропрепарат, резецированные яичники

Fig. 3. Surgical treatment: *a*, *b* — resection of the right ovary; *c* — macropreparation, resected ovaries

напряжения вследствие критического увеличения объема яичников, болевым синдромом, уменьшением объема съедаемой пищи, был проведен врачебный консилиум с последующим принятием коллегиального решения о продолжении медикаментозной терапии бигуанидами, рассмотрение вопроса о назначении рекомбинантного ИФР-1 и паллиативного хирургического вмешательства, направленного на уменьшение объема яичников.

Под эндотрахеальным наркозом в асептических условиях была выполнена супраумбиликальная миниллапоротомия, пункция кисты яичника справа; резекция обоих яичников (рис. 3). Лапароскопическая герниопластика, а также пластика пупочной грыжи.

Размеры яичников: правый 4,4 × 3,5 × 2,5 см, левый 5,2 × 4,5 × 1,5 см. На разрезе в обоих яичниках выявлены множественные кисты размерами

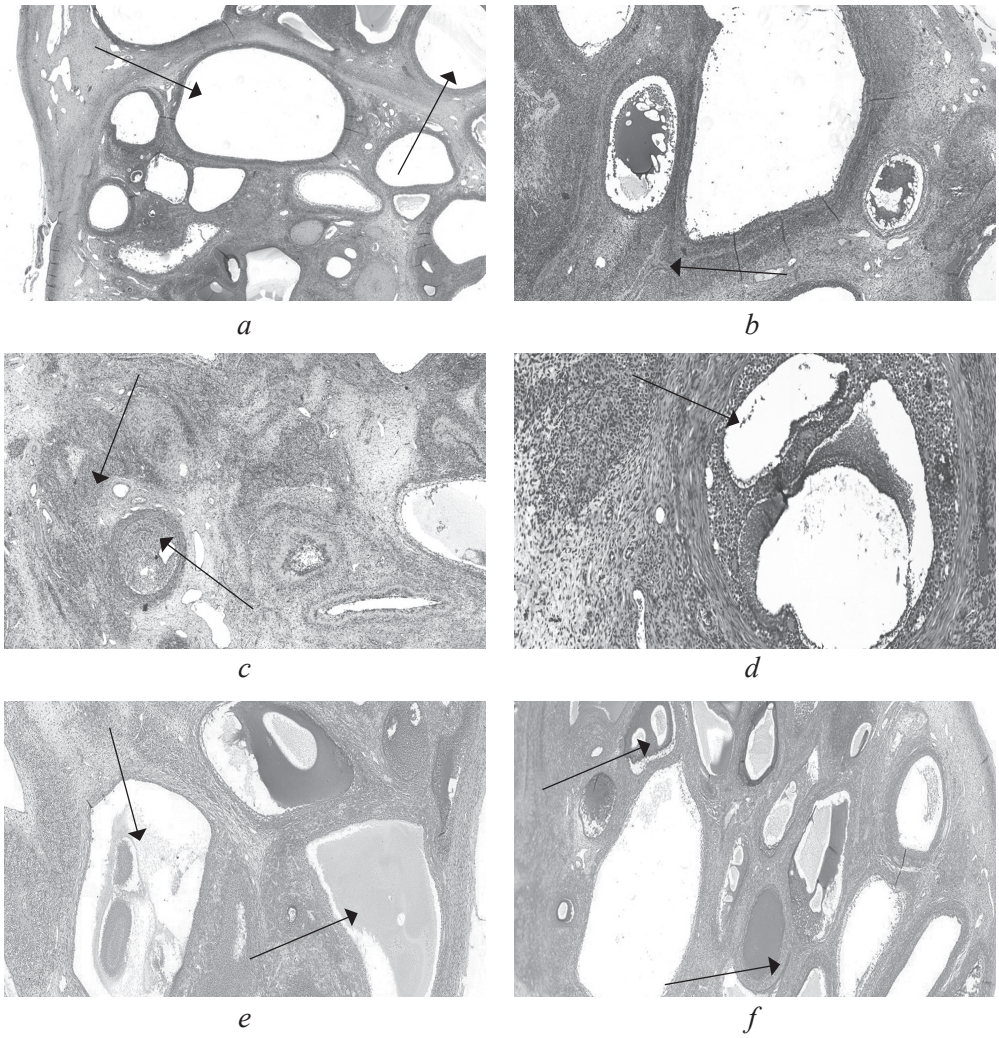


Рис. 4. Микропрепарат. Ткань яичника: *a* — окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×25. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелки), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; *b* — окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×40. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелка), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; *c* — окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×20. Кисты с явлениями лютеинизации, тека-клетки (стрелки); *d* — окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×40. Кисты с явлениями лютеинизации, тека-клетки (стрелка); *e* — окраска альциановым синим. Ув. ×40. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелки), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; выстилка кист представлена многорядным фолликулярным эпителием; *f* — окраска альциановым синим. Ув. ×40. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелки), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; в просветах кист базофильное альциан-позитивное содержимое

Fig. 4. Micropreparation. Ovarian tissue: *a* — staining hematoxylin-eosin. Magnification ×25. Big and small follicular cysts (arrows), the wall is formed by fibrous connective tissue; *b* — staining hematoxylin-eosin. Magnification ×40. Big and small follicular cysts (arrow), the wall is formed by fibrous connective tissue; *c* — staining hematoxylin-eosin. Magnification ×20. Cysts with luteinization, theca cells (arrows); *d* — staining hematoxylin-eosin. Magnification ×40. Cysts with luteinization, theca cells (arrow); *e* — staining: alcyan blue. Magnification ×40. Big and small follicular cysts (arrows), the wall is formed by fibrous connective tissue; the lining of cysts is formed by multinuclear follicular epithelium; *f* — staining alcyan blue. Magnification ×40. Big and small follicular cysts (arrows), the wall is formed by fibrous connective tissue; the cyst lumen has basophilic alcyan-positive content

максимально 0,5 × 0,4 см. По результатам гистологического исследования определялись множественные фолликулярные кисты, выстланые многорядным фолликулярным эпителием с выраженной пролиферацией клеток и дистрофическими изменениями и явлениями лютеинизации. К фолликулярным кистам широким слоем прилежали крупные тека-клетки. Выявленные морфологические изменения соответствовали вторичному гипертекозу (рис. 4).

Таблица / Table

Объем яичников после двусторонней резекции яичников по данным ультразвукового исследования
Ovarian size growth during the observation period

Показатель	Период наблюдения, сут / Observation period, day				
	45	51	67	79	100
Правый яичник, см³ / The right ovary, cm³	9,14	14,54	17,39	19,41	22,90
Левый яичник, см³ / The left ovary, cm³	—	12,85	13,61	19,47	42,36

На фоне проводимой терапии и оперативного вмешательства желаемого результата достигнуто не было. По данным проводимого ультразвукового исследования органов малого таза после оперативного вмешательства в динамике отмечалось быстро прогрессирующее увеличение размеров кистозно-измененных яичников (см. таблицу) и почек, выпадение прямой кишки. Окружность живота достигала 40 см, сохранялся синдром внутрибрюшного напряжения.

Учитывая прогрессирующий рост яичников, нарастание синдрома внутрибрюшного напряжения и ухудшение общего состояния, было выполнено повторное оперативное вмешательство в объеме двусторонней лапароскопической аднексэктомии; устранение выпадения прямой кишки (операция Делорма). Послеоперационный период протекал без осложнений. Девочка была выписана с адекватной прибавкой в весе и контролируемой гликемией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Авторами представлен клинический случай синдрома инсулинорезистентности у ребенка с неонатальным сахарным диабетом и поликистозом (гипертекозом) яичников.

Причинами инсулинорезистентности у новорожденных и детей раннего возраста становятся наследственные заболевания, связанные с вариантами в гене рецептора инсулина (*INSR*), такие как синдромы Донахью и Рабсона – Менденхолла. Мутации в α-субъединице *INSR* чаще встречаются у пациентов с синдромом Донахью, в то время как мутации в β-субъединице более характерны для пациентов с синдромом Рабсона – Менденхолла. Инсулинорезистентность типа А, как правило, связана с гетерозиготными мутациями в β-субъединице инсулинового рецептора, дебютирует в подростковом возрасте, имеет менее выраженные клинические проявления и благоприятный для жизни прогноз [1, 4, 6, 15].

У нашей пациентки был выявлен патогенный гомозиготный вариант гена *INSR* c.G839A: p.c280y (HGMD: CH010893), описанный ранее при инсулинорезистентности типа А, локализованный в 3-м экзоне в β-субъединице инсулинового рецептора. Вероятно, именно биаллельный характер мутации обусловил раннее начало и тяжесть течения заболевания, характерные для синдрома Донахью.

Тяжелая инсулинорезистентность, которая развивается при синдроме Донахью, приводит к значительному повышению уровня инсулина в крови, нарушается внутриклеточный захват глюкозы, истощаются инсулинзависимые жировая и мышечная ткани, развивается атрофия. Кроме того, есть предположение, что изменения в гене *INSR* приводят к нарушениям действия ИФР-1 и соматотропного гормона в некоторых тканях и могут быть причиной задержки роста у пациентов с синдромом Донахью [8, 14].

У нашей пациентки отмечалось выраженное истончение подкожно-жировой клетчатки, мышечная гипотрофия, задержка роста. У девочки имели место и другие фенотипические признаки синдрома: *acanthosis nigricans*, гипертрихоз, аномалии развития лицевого черепа (высокий лоб, большие выступающие глаза, широкая спинка носа, широкие ноздри, гиперплазия десен, большой рот, псевдоакромегалия («лицо эльфа»),)телархе, макрогенитализм, гипертрофированный клитор, пупочная грыжа без признаков ущемления, пролапс прямой кишки, вздутый живот, увеличение печени, кистозные изменения яичников.

Наряду с фенотипическими особенностями у ребенка наблюдались метаболические и гормональные нарушения, включая неонатальный сахарный диабет, сопряженный с гиперинсулинемией, и гиперандрогению. Течение сахарного диабета у нашей пациентки было крайне лабильным. Нарушения углеводного обмена проявлялись повышением как базального, так и постпрандиального уровней глюкозы крови. Эпизоды гипогликемии, описанные у других пациентов с синдромом Донахью, возникали в промежутках между кормлениями. На начальном этапе коррекции метаболических

изменений была назначена инсулинотерапия, однако после лабораторного подтверждения синдрома инсулинорезистентности девочка была успешно переведена на терапию бигуанидами (метформин).

Особенность данного клинического случая — развитие у новорожденного ребенка поликистоза (гипертекоза) яичников. Тяжесть состояния была обусловлена развитием синдрома внутрибрюшного напряжения, вызванного их быстрым ростом. Гигантские яичники выполняли всю брюшную полость, сдавливали внутренние органы, что приводило к нарушению дыхания, дисфагии и выпадению слизистой оболочки прямой кишки. В литературе описаны механизмы действия инсулина, в результате которых повышается синтез андрогенов. Инсулин оказывает на тека-клетки яичников прямое влияние, подобное эффекту лютеинизирующего гормона, являясь самостоятельным митогеном гранулезных клеток в отсутствие гонадотропинзависимой функции яичников. На фоне повышенной продукции андрогенов нарушается фолликулогенез, что приводит к образованию множественных фолликулов и гиперплазии стромы. У женщин с синдромом поликистозных яичников в сочетании с гиперинсулинемией увеличение яичников может иметь аналогичный патогенез. Кроме того, инсулин увеличивает уровень свободного тестостерона за счет снижения синтеза глобулинсвязывающего полного стероида.

Ранее описан подобный случай гигантских кист яичников на фоне тяжелой инсулинорезистентности у девочки с синдромом Донахью [10]. Состояние пациентки было стабильным и не потребовало оперативного вмешательства. На фоне высоких доз инсулина в сочетании с бигуанидами к возрасту 15 мес. был достигнут значимый регресс размеров яичников. В нашем же случае было решено выполнить оперативное вмешательство по витальным показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует влияние гиперинсулинемии на андрогензависимую ткань яичника у пациентов с синдромом инсулинорезистентности. Это важное подтверждение независимого влияния инсулина на строму яичников как одно из ключевых звеньев патогенеза в формировании мультифоликулярных яичников.

Трудность наблюдения и лечения данных пациентов обусловлена низкой частотой встречаемости, отсутствием практики консервативной терапии и малым опытом хирургических операций у таких пациентов.

Своевременная генетическая верификация необходима для определения оптимальной, персонифицированной тактики ведения пациентов и своевременного медико-генетического консультирования.

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Вдовина Т.М., и др. Длительное наблюдение за ребенком с синдромом Рабсона – Менденхолла // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63, № 2. С. 134–138. DOI: 10.14341/probl2017632134-138
2. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1216 с.
3. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета // Сахарный диабет. 2011. Т. 14, № 1. С. 20–27. DOI: 10.14341/2072-0351-6246
4. Панков Ю.А. Сахарный диабет и другая патология у пациентов с мутациями в генах *INS* или *INSR* // Сахарный диабет. 2012. Т. 15, № 4. С. 11–16. DOI: 10.14341/2072-0351-5532

5. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты // Университетский терапевтический вестник. 2020. Т. 2, № 3. С. 42–48.
6. Тихонович Ю.В., Малиевский О.А., Тюльпаков А.Н. Синдром Донахью. Описание клинического случая и краткий обзор литературы // Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 2. С. 42–45. DOI: 10.14341/probl201662242-45
7. Туркунова М.Е., Дитковская Л.В., Суспицын Е.Н., и др. Неонатальный сахарный диабет в структуре IPEX-синдрома // Педиатр. 2017. Т. 8, № 2. С. 99–104. DOI: 10.17816/PED8299-104
8. Hirschberg A.L. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications // Women, s Health. 2009. Vol. 5, No. 5. P. 529–542. DOI: 10.2217/WHE.09.39
9. Vambergue A., Lautier C., Valat A.S., et al. Follow-up study of two sisters with type A syndrome of severe insulin resistance gives a new insight into PCOS pathogenesis in relation to puberty and pregnancy outcome: a case report // Hum Reprod. 2006. Vol. 21, No. 5. P. 1274–1278. DOI: 10.1093/humrep/dei455
10. Kirel B., Bozdağ Ö., Köşger P., et al. A case of Donohue syndrome "Leprechaunism" with a novel mutation in the insulin receptor gene // Turk Pediatri Ars. 2017. Vol. 52, No. 4. P. 226–230. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.3193
11. Huggard D., Stack T., Satas S., O Gorman C. Case Report Donohue syndrome and use of continuous subcutaneous insulin pump therapy // BMJ Case Report. 2015. Vol. 2015. ID bcr 2015210019. DOI: 10.1136/bcr-2015-210019
12. Tuhan H., Ceylaner S., Nalbantoğlu Ö., et al. A mutation in INSR in a child presenting with severe acanthosis nigricans // J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017. Vol. 9, No. 4. P. 371–374. DOI: 10.4274/jcrpe.4577
13. Lai L., Mikhchi A., Ryabets-Lienhard A., et al. Reversible severe ovarian enlargement in an infant with significant insulin resistance // Radiol Case Rep. 2021. Vol. 16, No. 7. P. 1760–1765. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.03.067
14. Geffner M.E., Golde D.W. Selective Insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states // Diabetes care. 1988. Vol. 11, No. 6. P. 500–505. DOI: 10.2337/diacare.11.6.500
15. Whitehead J.P., Soos M.A., Jackson R., et al. Multiple molecular mechanisms of insulin receptor dysfunction in a patient with Donahue syndrome // Diabetes. 1998. Vol. 47, No. 8. P. 1362–1364. DOI: 10.2337/diab.47.8.1362
16. Singh P., Agress A., Madrigal V.K., et al. Massive ovarian growth in a woman with severe insulin-resistant polycystic ovary syndrome receiving GnRH analogue // J Clin Endocrinol Metab. 2019. Vol. 104, No. 7. P. 2796–2800. DOI: 10.1210/jc.2018-02464

REFERENCES

1. Atanesyan RA, Klimov LYu, Vdovina TM, et al. Long-term follow-up of a child with Rabson–Mendenhall syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(2):134–138. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl2017632134-138
2. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
3. Kuraeva TL, Zil'berman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monegenic forms of diabetes mellitus *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):20–27. (In Russ.) DOI: 10.14341/2072-0351-6246
4. Pankov YuA. Diabetes mellitus and other pathology in patients with INS and INSR mutations. *Diabetes mellitus*. 2012;15(4):11–16. (In Russ.) DOI: 10.14341/2072-0351-5532
5. Strukov EL, Pokhlebkina AA. Diabetes. Some modern epedimeological, genetic and ontogenetic aspects. *University therapeutic journal*. 2020;2(3):42–48. (In Russ.)
6. Tikhonovich YuV, Malievsky OA, Tyul'pakov A. Description of the first genetically confirming case with Donahue's syndrome in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):42–45. (In Russ.) DOI: 10.14341/probl201662242-45
7. Turkunova ME, Ditkovskaya LV, Suspitsin EN, et al. Neonatal diabetes mellitus in the structure of IPEX syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(2): 99–104. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED8299-104
8. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Women, s Health*. 2009;5(5):529–542. DOI: 10.2217/WHE.09.39
9. Vambergue A, Lautier C, Valat AS, et al. Dewailly. Follow-up study of two sisters with type A syndrome of severe insulin resistance gives a new insight into PCOS pathogenesis in relation to puberty and pregnancy outcome: a case report. *Hum Reprod*. 2006;21(5): 1274–1278. DOI: 10.1093/humrep/dei455
10. Kirel B, Bozdağ Ö, Köşger P, et al. A case of Donohue syndrome "Leprechaunism" with a novel mutation in the insulin receptor gene. *Turk Pediatri Ars*. 2017;52(4): 226–230. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.3193
11. Huggard D, Stack T, Satas S, O Gorman C. Case Report Donohue syndrome and use of continuous subcutaneous insulin pump therapy. *BMJ Case Report*. 2015;2015: 2015210019. DOI: 10.1136/bcr-2015-210019
12. Tuhan H, Ceylaner S, Nalbantoğlu Ö, et al. A mutation in INSR in a child presenting with severe acanthosis nigricans. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(4): 371–374. DOI: 10.4274/jcrpe.4577
13. Lai L, Mikhchi A, Ryabets-Lienhard A, et al. Reversible severe ovarian enlargement in an infant with significant insulin resistance. *Radiol Case R*ep. 2021;16(7): 1760–1765. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.03.067

14. Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes care*. 1988;11(6):500–505. DOI: 10.2337/diacare.11.6.500
15. Whitehead JP, Soos MA, Jackson R, et al. Multiple molecular mechanisms of insulin receptor dysfunction in a patient with Donohue syndrome. *Diabetes*. 1998;47(8):1362–1364. DOI: 10.2337/diab.47.8.1362
16. Singh P, Agress A, Madrigal VK, et al. Massive ovarian growth in a woman with severe insulin-resistant polycystic ovary syndrome receiving GnRH analogue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2796–2800. DOI: 10.1210/jc.2018-02464

◆ Информация об авторах

Дмитрий Олегович Иванов — д-р. мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0060-4168. E-mail: doivanov@yandex.ru

Анна Николаевна Тайц — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: annataits1@rambler.ru

**Лилия Викторовна Дитковская* — канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9407-817X. E-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Надежда Николаевна Матвеева — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rastec@mail.ru

Ольга Леонидовна Красногорская — канд. мед. наук, доцент, заведующая патологоанатомическим отделением. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6256-0669. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Александр Владимирович Поздняков — д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биофизики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2817-0987. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru

Ирина Владимировна Мызникова — заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: irinayurko2014@yandex.ru

◆ Information about the authors

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, Rector, Head of the Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0060-4168. E-mail: doivanov@yandex.ru

Anna N. Taits — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course in pediatric Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: annataits1@rambler.ru

**Liliya V. Ditkovskaya* — MD, PhD, Associate Professor, Dean of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Professor I.M. Vorontsov Department of Children's Diseases of FP and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9407-817X. E-mail: liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Nadezhda N. Matveeva — Associate Professor, of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rastec@mail.ru

Olga L. Krasnogorskaya — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Pathology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6256-0669. E-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Alexander V. Pozdnyakov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Biophysics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2817-0987. E-mail: pozdnyakovalex@yandex.ru

Irina V. Myznikova — Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants of the Clinic of St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: irinayurko2014@yandex.ru

◆ Информация об авторах

Анна Александровна Малышева — аушер-гинеколог, отделение гинекологии Перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aa.malisheva@gpmu.org

Светлана Валерьевна Кузьминых — детский хирург операционного отделения Перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sv.kusminih@gpmu.org

Анастасия Дмитриевна Орлова — акушер-гинеколог отделения гинекологии Перинатального центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ad.orlova@gpmu.org

Анна Александровна Веретенникова — неонатолог, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: aa.veretennikova@gpmu.org

◆ Information about the authors

Anna A. Malysheva — Obstetrician-Gynecologist of the Gynecological Department of the Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aa.malisheva@gpmu.org

Svetlana V. Kuzminykh — Pediatric Surgeon of the Operating Department of the Perinatal Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sv.kusminih@gpmu.org

Anastasia D. Orlova — Obstetrician-Gynecologist, Gynecological Department of the Perinatal Center of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ad.orlova@gpmu.org

Anna A. Veretennikova — Neonatologist of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants of the Clinic. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: aa.veretennikova@gpmu.org

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Вышла книга

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Состояние и перспективы

3-е издание, переработанное и дополненное

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books

Владислав Сергеевич Баранов — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта». Главный специалист по медицинской генетике МЗ РФ по СЗФО и Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга.

Татьяна Эдуардовна Иващенко — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

Татьяна Константиновна Кащеева — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

Татьяна Владимировна Кузнецова — доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

В монографии обобщены итоги многолетней работы коллектива лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» по разработке и внедрению в Санкт-Петербурге и России новых методов, технологий и алгоритмов пренатальной (дородовой) диагностики — самого эффективного направления медицинской генетики, широко используемого в мире с целью профилактики наследственных (генных и хромосомных) болезней и врожденных пороков развития.

Книга предназначена врачам – акушерам-гинекологам, врачам-генетикам, врачам ультразвуковой диагностики, специалистам всех направлений службы пренатальной диагностики, по медицине плода, а также специалистам по лабораторной генетике (цитогенетикам, молекулярным биологам, биохимикам, биоинформатикам). Издание может представлять интерес для организаторов здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка, врачей клиник вспомогательных репродуктивных технологий. Она может служить учебным пособием студентам медицинских вузов, биологических и медицинских факультетов университетов, изучающих основы нормального и патологического эмбриогенеза человека, этиологии, патогенеза и профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED135121-127
Научная статья

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛАКТАЦИИ У БИОЛОГИЧЕСКОЙ МАТЕРИ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ В ПРОГРАММЕ СУРРОГАТНОГО МАТЕРИНСТВА

© В.В. Баринова [1], И.О. Буштырева [2], А.А. Абовян [2], Н.Б. Кузнецова [1], А.Е. Шаталов [3], Т.Л. Боташева [1]

[1] Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;
[2] ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия;
[3] Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Для цитирования: Баринова В.В., Буштырева И.О., Абовян А.А., Кузнецова Н.Б., Шаталов А.Е., Боташева Т.Л. Клинический случай индуцированной лактации у биологической матери в перименопаузе в программе суррогатного материнства // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 121–127. DOI: https://doi.org/10.17816/PED135121-127

По данным Росстата, год от года количество детей, находящихся на грудном вскармливании, стремительно снижается. Резерв повышения процента женщин, практикующих грудное вскармливание, лежит прежде всего в широком информировании пациенток о простоте и пользе лактации, а также в поддержке со стороны медицинского персонала и членов семьи. Все большее распространение в нашей стране получает процедура суррогатного материнства. Индукция лактации, то есть установление лактации у женщины, которая не вынашивала и не рожала ребенка, может не только служить резервом распространения культуры грудного вскармливания, но и значительно способствовать психологическому сближению биологической матери со своим ребенком.

Описание клинического случая. В данной статье мы демонстрируем клинический случай успешной индукции лактации у биологической матери в перименопаузе. Пациентка 52 лет, вступившая в программу суррогатного материнства в качестве биологической матери, имела клинические и лабораторные признаки перименопаузы. Несмотря на перенесенную коронавирусную инфекцию со значительным поражением легких, пациентка проявляла высокую мотивацию индуцировать грудное вскармливание, дисциплинированно занималась сцеживанием. Медикаментозная интервенция (метоклопрамидом) и механическое сцеживание грудного молока привели к установленной лактации к моменту рождения ребенка суррогатной матерью, что позволило еще в родильном зале приложить новорожденного к груди и начать успешное грудное вскармливание с хорошими прибавками в весе в первые месяцы жизни.

Заключение. На сегодняшний день, к сожалению, отсутствуют сведения о проведении исследований индуцированной лактации на значительной выборке пациенток, кроме того, отсутствуют четко отрегулированные протоколы медицинской индукции лактации. Представленный клинический случай может стимулировать интерес научной общественности к данной проблеме. Индукция лактации должна быть предложена каждой биологической матери при отсутствии противопоказаний для грудного вскармливания, что позволит установить тесную психологическую связь новорожденного с биологической мамой и увеличить процент детей на грудном вскармливании в нашей стране.

Ключевые слова: индуцированная лактация; беременность; суррогатное материнство; экстракорпоральное оплодотворение; ЭКО.

Поступила: 09.08.2022 **Одобрена:** 21.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED135121-127
Research Article

A CLINICAL CASE OF INDUCED LACTATION IN A BIOLOGICAL MOTHER IN PERIMENOPAUSE IN A SURROGACY PROGRAM OF ART

© Viktoriya V. Barinova [1], Irina O. Bushtyreva [2], Alena A. Abovyan [2], Natalya B. Kuznetsova [1], Alexandr E. Shatalov [3], Tatyana L. Botasheva [1]

[1] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
[2] LLC "Clinic of Professor Bushtyreva", Rostov-on-Don, Russia;
[3] Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

For citation: Barinova VV, Bushtyreva IO, Abovyan AA, Kuznetsova NB, Shatalov AE, Botasheva TL. A clinical case of induced lactation in a biological mother in perimenopause in a surrogacy program of art. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):121-127. DOI: https://doi.org/10.17816/PED135121-127

According to Rosstat, the number of breastfed children is rapidly decreasing year by year. The reserve for increasing the percentage of women practicing breastfeeding lies, first of all, in broadly informing patients about the simplicity and benefits of lactation, as well as in support from medical staff and family. The procedure of surrogate motherhood is becoming more and more widespread in our country. Induction of lactation, that is, the establishment of lactation in a woman who did not bear or give birth to a child, can not only serve as a reserve for the spread of breastfeeding culture, but also significantly contribute to the psychological rapprochement of a biological mother with her child. In this article, we present a clinical case of successful lactation induction in a perimenopausal biological mother. A 52-year-old patient who entered the surrogacy program as a biological mother showed clinical and laboratory signs of perimenopause. Despite the coronavirus infection with significant lung damage, the patient showed a high motivation to induce breastfeeding and was disciplined in pumping. Medical intervention (metoclopramide) and mechanical pumping of breast milk led to established lactation by the time the child was born by a surrogate mother, which made it possible to attach the newborn to the breast in the obstetric ward and begin successful breastfeeding with good weight gain in the first months of life.

To date, unfortunately, there is no information on the conduct of studies of induced lactation in a significant sample of patients, in addition, there are no clearly regulated guidelines for medical induction of lactation. The presented clinical case can stimulate the interest of the scientific community to this problem. Induction of lactation should be offered to every biological mother in the absence of contraindications for breastfeeding, which will allow establishing a close psychological connection between the newborn and the biological mother and increasing the percentage of children breastfed in our country.

Keywords: induced lactation; pregnancy; surrogacy; IVF.

Received: 09.08.2022 **Revised:** 21.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

С годами процент детей, находящихся на грудном вскармливании, становится все более низким, что обусловлено, в первую очередь, недостаточностью знаний медицинского персонала о грудном вскармливании, низкой мотивацией самих женщин, отсутствием моральной поддержки, активной пропагандой своей продукции компаниями по производству молочных смесей (приравнивание грудного молока к смеси в сознании рядового потребителя) [3, 5, 6, 21]. По данным Росстата, процент детей, находящихся на грудном вскармливании до 1 года, на 2020 г. составляет 39,2 % общего числа детей, для сравнения: на 2016 г. этот показатель составлял 41,2 % [1].

В связи с большим распространением высоких репродуктивных технологий, появлением новых возможностей медицины, женщины, лишенные анатомической возможности иметь детей, все чаще стали прибегать к суррогатному материнству для рождения биологически родного ребенка. Желание быть полноценной матерью для новорожденного, выношенного суррогатной матерью, реализуется, в том числе, и благодаря индуцированной лактации, позволяющей установить уникальную биологическую и психологическую связь матери и младенца [2, 3, 7, 9].

Индуцированная лактация — это установление лактации у женщины, которая не рожала ребенка, что позволяет ей беспрепятственно кормить биологически родного младенца. К индукции лактации прибегают не только женщины в программах суррогатного материнства, но и женщины, планирующие усыновление новорожденных детей [10, 11, 18, 20]. Лактацию можно индуцировать как фармакологическими, так и немедикаментозными методами, хотя желаемый результат не всегда может быть достигнут [4, 12, 13].

В выработке грудного молока значительную роль играет гормон пролактин, который вырабатывается при стимуляции соска. Для выделения молока из груди необходим окситоцин, который вырабатывается при сосании [17, 21]. Под воздействием окситоцина отдельные гладкомышечные клетки, окружающие секреторные альвеолы, сокращаясь, выделяют молоко. Поскольку на выработку молока может влиять психоэмоциональное состояние женщины, то для процесса выделения молока из груди очень важно поддерживать женщину и ее веру в себя и свои силы. Впервые опыт индукции лактации описан в литературе в 1956 г. [19]. При индукции лактации специалисты по грудному вскармливанию ориентируются на рекомендации Всемирной организации здравоохранения [1].

С целью индукции лактации в существующей практике возможно применение следующих фармакологических средств: хлорпромазин, домперидон, метоклопромид, сульпирид, тиреолиберин, окситоцин в назальном спрее [2, 13–15, 17]. В перечень показаний в инструкции по применению всех вышеперечисленных препаратов не входит индукция лактации, поэтому данные средства назначаются off-label по заключению врачебной комиссии. В описанном нами клиническом случае мы использовали метоклопрамид, поскольку препарат имеет наименьшее количество побочных эффектов. Однако важно понимать, что ни один индуцирующий лактацию препарат не будет полноценно эффективен без дополнительной механической стимуляции соска и молочной железы, поскольку механическая стимуляция играет одну из ведущих ролей в природе при начале естественной лактации после родов [17]. С точки зрения доказательной медицины, в мире мало рандомизированных исследований по индуцированной лактации, есть лишь отдельные исследования на небольших выборках и описание конкретных клинических случаев [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 52 года, обратилась с целью индукции лактации за 16 нед. до рождения своего ребенка от суррогатной матери.

Акушерско-гинекологический анамнез крайне отягощен: в анамнезе трое оперативных родоразрешений путем кесарева сечения, после чего была произведена хирургическая стерилизация. Спустя несколько лет встал вопрос о новой беременности во втором браке, в связи с чем были выполнены многократные попытки вспомогательных репродуктивных технологий (суммарно 24 неудачные попытки криопереносов и 9 протоколов экстракорпорального оплодотворения). В 2018 г. после долгожданного удачного криопереноса в сроке 35 нед. пациентка была родоразрешена оперативным путем по поводу преэклампсии тяжелой степени. Имелся благоприятный анамнез по грудному вскармливанию: четырех биологических детей женщина кормила грудью до 1,5 лет каждого.

В 2021 г. пациентка вновь обратилась за помощью, но уже с запросом ведения беременности у суррогатной матери. На момент беременности самой биологической матери исполнилось 52 года, впервые стали отмечаться симптомы перименопаузы: задержка менструации на 4 мес., приливы, лабильность настроения, потливость.

По данным гормонального обследования: тиреотропный гормон 3,3 мкМЕ/мл, тироксин (Т4) 11,107 пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе

11,3 Ед/мл, пролактин 8,24 мМЕ/л, лютеинизирующий гормон 42,2 мМЕ/мл, фолликулостимулирующий гормон 52,8 мМЕ/мл, эстрадиол 70 пг/мл, прогестерон 1,3 нмоль/л, тестостерон свободный 0,86 нмоль/л.

УЗИ органов малого таза от 02.12.2021: матка размерами 61 × 48 × 72 мм, миометрий неоднородный в области рубца, толщиной 7 мм, эндометрий 8 мм, однородный, аваскулярный по цветовому допплеровскому картированию, правый яичник 28 × 17 × 23 мм, фолликулы до 6 мм, число антральных фолликулов — 2, левый яичник 28 × 19 × 19 мм, фолликулы до 6 мм, число антральных фолликулов — 2, шейка матки без особенностей. Заключение: «Рубец на матке. Снижение функциональной активности обоих яичников».

Маммография от 02.12.2021: молочные железы не деформированы, кожа, соски, ареолы не изменены, подкожно-жировой слой выражен. Млечные протоки субареолярных областей четко не дифференцируются. Премаммарное пространство без особенностей. ACR тип C. Ткань молочных желез неоднородно уплотнена за счет железистого компонента в виде отдельных уплотнений, расположенных диффузно и симметрично. Фиброзный компонент в виде петлистой структуры диффузно представлен. Визуализируются неизмененные сосуды. Узловые образования достоверно не выявлены. Ретромаммарное пространство без особенностей. В выведенных подмышечных областях лимфоузлы не визуализируются. Заключение: «ACR тип C. Фиброаденоматоз молочных желез. BI-RADS-3».

УЗИ молочных желез от 06.12.2022: узловых образований не выявлено.

Консультирована маммологом: вероятно, диагноз BI-RADS-3 и данные о повышенной плотности ткани молочной железы (ACR тип C) поставлен на основании несоответствия железистой структуры молочной железы возрасту женщины и перименопаузальному периоду. Учитывая данные маммографии, данные УЗИ, отсутствие узловых образований, железистый характер ткани молочной железы, индукция лактации и последующее грудное вскармливание не противопоказаны. Рекомендовано УЗИ молочных желез и маммография через 6 мес. в динамике с последующим осмотром маммолога.

Онкоцитология от 07.12.2021: очаговое острое воспаление, реактивно измененный эпителий, лактобациллез, пара- и гиперкератоз многослойного плоского эпителия, АК нет. Промежуточный тип мазка. NILM (отсутствие интраэпителиального поражения и малигнизации).

Кольпоскопия от 14.12.2021: нормальная кольпоскопическая картина.

Клинико-лабораторные анализы в пределах нормативных значений. Консультирована терапевтом: «Эссенциальная гипертензия». Получала метилдопу в дозе 250 мг дважды в день. Артериальное давление находилось в пределах 130/90 мм рт. ст.

Схема индукции лактации была основана на рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [1, 8]. Индукция лактации была начата за 9 нед. до родов суррогатной матери (в сроке гестации 28 нед. беременности) с регулярного стимулирования молочных желез путем сцеживания по 30 мин каждые 3 ч [14, 16, 17]. Первые капли молозива появились через 2–3 нед. регулярного сцеживания. При появлении регулярных капель молозива пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию с поражением легких 70 %, однако при этом продолжала сцеживание. На фоне пневмонии количество молозива несколько снизилось. Несмотря на перенесенное заболевание, у пациентки отмечалась выраженная мотивация на предстоящее грудное вскармливание своего биологического ребенка.

По выздоровлению пациентки, за 4 нед. до родов суррогатной матери, после проведения врачебной комиссии был назначен метоклопрамид 10 мг off-label по 2 таблетки 3 раза в день. В течение 3 нед. количество отделяемого молока увеличилось до 200 мл в сутки с обеих молочных желез. По достижении объема в 200 мл за неделю до родоразрешения суррогатной матери началась постепенная отмена метоклопрамида. После рождения ребенка прием метоклопрамида продолжался в течение 2 нед. с постепенным снижением дозы, в связи с тем что его резкая отмена могла отразиться на количестве молока. Согласно официальной инструкции к препарату, метоклопрамид противопоказан к применению во время лактации в связи с недостаточным количеством исследований. Однако учитывая выраженное желание женщины продолжать лактацию, после получения информированного добровольного согласия и проведения врачебной комиссии, а также принимая во внимание данные международного онлайн-справочника e-lactancia.org о совместимости фармакологических препаратов с грудным вскармливанием, было принято решение продолжить прием метоклопрамида еще на протяжении недели после родов до появления устойчивой лактации и с постепенным снижением дозы препарата.

Роды суррогатной матери сопровождала биологическая, после рождения ребенок был незамедлительно приложен к груди биологической матери. Дальнейшее пребывание матери и новорожденного

было исключительно совместным, на первые сутки после родов новорожденный был выписан домой под наблюдение неонатолога с биологической матерью. Прибавка в весе за 1-й месяц жизни составила 600 г, за 2-й и 3-й месяцы — по 1000 г, были исключены докормы смесями, пустышки и кормление из бутылочек, а также допаивание иными жидкостями, кроме грудного молока. На момент написания публикации ребенку исполнилось 6 мес., масса тела составила 9200 г, и он продолжал находиться на грудном вскармливании. Таким образом, суммарная прибавка в весе за 6 мес. жизни составила 5400 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индукция лактации может стать существенным резервом в борьбе за исключительно грудное вскармливание у определенных категорий пациентов, а у биологических матерей в программах суррогатного материнства при определенной высокой степени психологической мотивации может восполнить ту недостающую связь матери и ребенка, которая исключена при вынашивании ребенка суррогатной матерью. Мы считаем, что каждая биологическая мать в программе суррогатного материнства должна быть проинформирована о возможности индукции у нее лактации при отсутствии противопоказаний.

Медицинские работники должны обладать достаточными знаниями о методах индукции, учитывать предпочтения и мотивацию каждой женщины, чтобы оказывать надлежащую помощь. Однако отсутствие клинических протоколов и стандартов, а также достаточного количества исследований об индукции лактации затрудняет этот процесс.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. rosstat.gov.ru [Электронный ресурс]. Грудное вскармливание детей первого года жизни. Данные Минздрава России, расчет Росстата. Федеральная служба государственной статистики. Доступ по ссылке: http://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdr3-3.xls
2. Жданова С.И., Галимова И.Р., Идиатуллина А.Р. Инициация лактации — миф или реальность? // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2017. № 1. С. 93–97. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00021
3. Жданова С.И. Как побороть гипогалактию? Профилактика и успешное лечение гипогалактии // Медицинский совет. 2019. № 2. С. 21–24. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-21-24
4. Грудное вскармливание детей: культурно-историческое наследие / под ред. И.Н. Захаровой, Л.С. Намазовой-Барановой. Москва: ПедиатрЪ. 2017. С. 159–177.
5. Каширская Е.И., Озорнина У.А., Снитко Е.И., и др. Пути решения проблемы сохранения и поддержки грудного вскармливания // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т. 14, № 2. С. 15–24. DOI: 10.17021/2019.14.2.15.24
6. Каширская Е.И., Каменева О.П., Черемина Н.И., Полянина Э.З. К вопросу поддержки грудного вскармливания: от теории к практике // Медицинский совет. 2020. № 1. С. 24–29. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-24-29
7. Департамент здоровья и развития детей и подростков, Всемирная организация здравоохранения. Релактация. Обзор существующего опыта и рекомендации для практического использования. 1998.
8. Mehta A., Rathi A.K., Kushwaha K.P., Singh A. Relactation in lactation failure and low milk supply // Sudan J Paediatr. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 39–47. DOI: 10.24911/SJP.2018.1.6
9. Biervliet F.P., Maguiness S.D., Hay D.M., et al. Induction of lactation in the intended mother of a surrogate pregnancy // Hum Reprod. 2001. Vol. 16, No. 3. P. 581–583. DOI: 10.1093/humrep/16.3.581
10. Cheales-Siebenaler N.J. Induced lactation in an adoptive mother // J Hum Lact. 1999. Vol. 15, No. 1. P. 41–43. DOI: 10.1177/089033449901500111

11. Emery M.M. Galactogogues: Drugs to induce lactation // J Hum Lact. 1996. Vol. 12, No. 1. P. 55–57. DOI: 10.1177/089033449601200113
12. Gabay M.P. Galactogogues: Medications that induce // J Hum Lact. 2002. Vol. 18, No. 3. P. 274–279. DOI: 10.1177/089033440201800311
13. Cazorla-Ortiz G., Obregón-Guitérrez N., Rozas-Garcia M.R., Goberna-Tricas J. Methods and Success Factors of Induced Lactation: A Scoping Review // J Hum Lact. 2020. Vol. 36, No. 4. P. 739–749. DOI: 10.1177/0890334420950321
14. Glasier A., McNeilly A.S., Howie P.W. The prolactin response to suckling // Clin Endocrinol. 1984. Vol. 21, No. 2. P. 109–116. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1984.tb03449.x
15. Howie P.W. Breast feeding — a new understanding. Midwives chronicle and nursing notes. Woolridge MW, 1985. P. 1–12.
16. Karabayir N., Potak E.M., Karaman S., et al. The finger feeding method and relactation // Cureus. 2022. Vol. 14, No. 4. P. 240–244. DOI: 10.7759/CUREUS.24044
17. Ryba K.A., Ryba A.E. Induced lactation in nulliparous adoptive mothers // N Z Med J. 1984. Vol. 97, No. 768. P. 822–823.
18. Slome C. Non-puerperal lactation in grandmothers // J Pediat. 1956. Vol. 49, No. 9. P. 550–552. DOI: 10.1016/S0022-3476(56)80141-8
19. Thearle M.J., Weissenberger R. Induced lactation in adoptive mothers // Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1984. Vol. 24, No. 4. P. 283–286. DOI: 10.1111/j.1479-828X.1984.tb01512.x
20. Wilde C.J., Prentice A., Peaker M. Breast-feeding: Matching supply with demand in human lactation // Proc Nut Soc. 1995. Vol. 54, No. 2. P. 401–406. DOI: 10.1079/PNS19950009
21. Woolridge M.W. Problems of establishing lactation // Food and Nutrition Bulletin. 1996. Vol. 17, No. 4. P. 316–323. DOI: 10.1177/156482659601700408

REFERENCES

1. rosstat.gov.ru [Internet]. *Grudnoe vskarmlivanie detei pervogo goda zhizni. Dannye Minzdrava Rossii, raschet Rosstata. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki*. Available at: http://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/zdr3-3.xls (In Russ.)
2. Zhdanova SI, Galimova IR, Idiatullina AR. Initiation of lactation — myth or reality? *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2017;(1):93–97. (In Russ.) DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00021
3. Zhdanova SI. How to overcome hypogalactia? Prevention and successful management of hypogalactia. *Medical Council*. 2019;(2):21–24. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-21-24
4. Zakharova IN, Namazova-Baranova LS, editors. *Grudnoe vskarmlivanie detei: kul'turno-istoricheskoe nasledie*. Moscow: Pediatr", 2017. P. 159–177. (In Russ.)
5. Kashirskaya EI, Ozornina UA, Snitko EI, et al. Ways to solve the problem of preserving and supporting breastfeeding. *Astrakhan medical journal*. 2019;14(2):15–24. (In Russ.) DOI: 10.17021/2019.14.2.15.24
6. Kashirskaya EI, Kameneva OR, Cheremina NI, Polyanina EZ. To the issue of breastfeeding support: from theory to practice. *Medical Council*. 2020;(1):24–29. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-24-29
7. Departament zdorov'ya i razvitiya detei i podrostkov, vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. *Relaktatsiya. Obzor sushchestvuyushchego opyta i rekomendatsii dlya prakticheskogo ispol'zovaniya*. 1998. (In Russ.)
8. Mehta A, Rathi AK, Kushwaha KP, Singh A. Relactation in lactation failure and low milk supply. *Sudan J Paediatr*. 2018;18(1):39–47. DOI: 10.24911/SJP.2018.1.6
9. Biervliet FP, Maguiness SD, Hay DM, et al. Induction of lactation in the intended mother of a surrogate pregnancy. *Hum Reprod*. 2001;16(3):581–583. DOI: 10.1093/humrep/16.3.581
10. Cheales-Siebenaler NJ. Induced lactation in an adoptive mother. *J Hum Lact*. 1999;15(1):41–43. DOI: 10.1177/089033449901500111
11. Emery MM. Galactogogues: Drugs to induce lactation. *J Hum Lact*. 1996;12(1):55–57. DOI: 10.1177/089033449601200113
12. Gabay MP. Galactogogues: Medications that induce. *J Hum Lact*. 2002;18(3):274–279. DOI: 10.1177/089033440201800311
13. Cazorla-Ortiz G, Obregón-Guitérrez N, Rozas-Garcia MR, Goberna-Tricas J. Methods and success factors of induced lactation: a scoping review. *J Hum Lact*. 2020;36(4) 739–749. DOI: 10.1177/0890334420950321
14. Glasier A, McNeilly AS, Howie PW. The prolactin response to suckling. *Clin Endocrinol*. 1984;21(2): 109–116. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1984.tb03449.x
15. Howie PW. *Breast feeding — a new understanding. Midwives chronicle and nursing notes*. Woolridge MW, 1985. P. 1–12.
16. Karabayir N, Potak EM, Karaman S, et al. The finger feeding method and relactation. *Cureus*. 2022;14(4): 240–244. DOI: 10.7759/CUREUS.24044
17. Ryba KA, Ryba AE. Induced lactation in nulliparous adoptive mothers. *N Z Med J*. 1984;97(768):822–823.
18. Slome C. Non-puerperal lactation in grandmothers. *J Pediat*. 1956;49(9):550–552. DOI: 10.1016/S0022-3476(56)80141-8
19. Thearle MJ, Weissenberger R. Induced lactation in adoptive mothers. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1984;24(4): 283–286. DOI: 10.1111/j.1479-828X.1984.tb01512.x
20. Wilde CJ, Prentice A, Peaker M. Breast-feeding: Matching supply with demand in human lactation. *Proc Nut Soc*. 1995;54(2):401–406. DOI: 10.1079/PNS19950009
21. Woolridge MW. Problems of establishing lactation. *Food and Nutrition Bulletin*. 1996;17(4):316–323. DOI: 10.1177/156482659601700408

◆ Информация об авторах

Виктория Владиславовна Баринова — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8584-7096; eLibrary SPIN: 5068-0680; WoS Researcher ID: AAH-3314-2019; Scopus: 2578513; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Ирина Олеговна Буштырева — д-р мед. наук, профессор, директор. ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия. eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

Алена Анатольевна Абовян — врач – акушер-гинеколог акушерского отделения. ООО «Клиника профессора Буштыревой», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: batterfly.ru@list.ru

Наталья Борисовна Кузнецова — д-р мед. наук, профессор Центра симуляционного обучения. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: lauranb@inbox.ru

Александр Евгеньевич Шаталов — ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8102-2460; e-mail: shatal321@mail.ru

Татьяна Леонидовна Боташева — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: t_botasheva@mail.ru

◆ Information about the authors

Viktoriya V. Barinova — MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1. Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8584-7096; eLibrary SPIN: 5068-0680; WoS Researcher ID: AAH-3314-2019; Scopus: 2578513; e-mail: victoria-barinova@yandex.ru

Irina O. Bushtyreva — MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director. LLC “Professor Bushtyreva's Clinic”, Rostov-on-Don, Russia. eLibrary SPIN: 5009-1565; e-mail: kio4@mail.ru

Alena A. Abovyan — Obstetrician-Gynecologist, obstetric department. Clinic of Professor Bushtyreva LLC, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: batterfly.ru@list.ru

Natalya B. Kuznetsova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Simulation Training Center. Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: lauranb@inbox.ru

Alexandr E. Shatalov — Clinical resident of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8102-2460; e-mail: shatal321@mail.ru

Tatyana L. Botasheva — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Obstetrics and Gynecology Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics. Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. E-mail t_botasheva@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

- ✓ знание инструментов бережливого производства, особенно для организаторов здравоохранения,
- ✓ возможность использования бережливых технологий в медицинской практике,
- ✓ повышение квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.

Категория обучающихся:

руководители медицинских организаций, врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий» Педиатрического университета.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED135129-139
Научная статья

ПИГМЕНТНАЯ КСЕРОДЕРМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© И.А. Горланов, О.К. Минеева, С.А. Лаптиев, Л.М. Леина, И.Р. Милявская, Е.П. Федотова, Е.С. Большакова

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

Для цитирования: Горланов И.А., Минеева О.К., Лаптиев С.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Федотова Е.П., Большакова Е.С. Пигментная ксеродерма: обзор литературы и клинический случай // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 129–139. DOI: https://doi.org/10.17816/PED135129-139

Пигментная ксеродерма (XP) — гетерогенная группа заболеваний, связанных с дефектами репарации ДНК, наследуется аутосомно-рецессивно. При воздействии УФ-излучения на ДНК образуются фотопродукты на основе множества нуклеиновых кислот, которые служат субстратом для эксцизионной репарации ДНК (NER). Мутации генов пути NER приводят к нарушениям репарации ДНК и ассоциированы со множеством клинических синдромов, включая пигментную ксеродерму, синдром Кокейна и трихотиодистрофию. Некоторые формы заболевания сопровождаются поражением центральной нервной системы. В последние годы были выявлены точные молекулярные аномалии, ответственные за типы комплементации. Все пациенты с этим заболеванием обладают светочувствительностью и повышенным риском развития рака кожи и меланом, но между ними есть ряд различий.

Учитывая редкую частоту встречаемости болезни во всем мире, в данной работе приведено собственное клиническое наблюдение пациентки 8 лет с пигментной ксеродермой. Первые изменения на коже у девочки возникли в возрасте 2 мес. после инсоляции в виде гиперемии кожи и пузырей и в дальнейшем появлялись множественные пигментные высыпания различной степени интенсивности. При поступлении в клинику лицо и открытые участки тела были покрыты мелкими темно-коричневыми пятнами и депигментированными рубчиками. По результатам секвенирования был выявлен NGS-вариант в гемизиготном состоянии в гене *XPA*.

Таким образом, ранняя диагностика и профилактические меры могут кардинально улучшить и продлить жизнь больных. Учитывая генетическую гетерогенность, постановка молекулярного диагноза является важным этапом в диагностике и прогнозе заболевания.

Ключевые слова: пигментная ксеродерма; эксцизионная репарация; гены *XP*.

Поступила: 12.08.2022 **Одобрена:** 21.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED135129-139
Research Article

PIGMENTED XERODERMA: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

© Igor A. Gorlanov, Olga K. Mineeva, Sergei A. Laptiev, Larisa M. Leina, Irina R. Milyavskaya, Elena P. Fedotova, Elena S. Bolshakova
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Perinatal Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorlanov IA, Mineeva OK, Laptiev SA, Leina LM, Milyavskaya IR, Fedotova EP, Bolshakova ES. Pigmented xeroderma: literature review and clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):129-139. DOI: https://doi.org/10.17816/PED135129-139

Xeroderma pigmentosum (XP) is heterogeneous group of diseases associated with defects in DNA repair, inherited in an autosomal recessive manner. Exposure of DNA to UV radiation produces photoproducts based on multiple nucleic acids, which serve as a substrate for DNA excision repair (NER). Mutations in the NER pathway genes result in impaired DNA repair and it associated with variety of clinical syndromes, which include xeroderma pigmentosa, Cockayne's syndrome, and trichothiodystrophy. Some forms of the disease are accompanied by damage to the central nervous system. In recent years, precise molecular anomalies responsible for complementation patterns have been identified. All the patients with this disease have photosensitivity, an increased risk of skin cancer and melanoma, but there are number of differences between them. Considering the rare frequency of occurring this disease throughout the world, this article presents our own clinical observation of an 8-year-old patient with xeroderma pigmentosa. The first change on the girl's skin appeared at the age of 2 months after insolation, in the form of hyperemia of the skin and blisters, later on multiple pigmented rashes of varying intensity appeared. Upon admission to the clinic, the girl had small dark brown spots and depigmented scars on her face and open areas of the body. Sequencing revealed the NGS variant in the hemizygous state in the *XPA* gene. Early diagnosis and preventive measures can dramatically improve and prolong the lives of patients. Considering the genetic heterogeneity, molecular diagnosis is an important step in the diagnosis and prognosis of the disease.

Keywords: *Xeroderma pigmentosum*; NER; *XP*-genes.

Received: 12.08.2022 **Revised:** 21.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

Пигментная ксеродерма (*Xeroderma pigmentosum,* XP) — гетерогенная группа заболеваний, связанных с дефектами репарации ДНК. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, клинически проявляется повышенной светочувствительностью, актиническим повреждением кожи, развитием на участках, подверженных воздействию УФ-излучения, рака кожи и меланомы. Нередко отмечается поражение слизистых оболочек глаз и рта. Примерно у 25 % пациентов также наблюдается прогрессирующая неврологическая дегенерация [1–3, 6]. Заболеваемость XP составляет 1 случай на 1 млн в США, 2,3 на 1 млн в Западной Европе и 45 на 1 млн в Японии [6, 14, 16]. Впервые пигментная ксеродерма была описана в 1874 г. дерматологом Морисом Капоши в Вене на примере четырех пациентов, у которых была тонкая, сухая кожа, сетчатая пигментация, расширение кровеносных сосудов кожи и развитие в молодом возрасте множественных кожных опухолей. В 1926 г. заболевание было признано врожденным, связанным с высокой чувствительностью кожи к ультрафиолетовым (УФ) солнечным лучам. Более поздние исследования подтвердили важность УФ-излучения в патогенезе пигментной ксеродермы [16].

Нарушения репарации ДНК при пигментной ксеродерме были приведены в отчете Cleaver (Кливера) в 1968 г., в котором он описывал дефектную эксцизионную репарацию в культивируемых фибробластах кожи пациентов [10]. Стабильные фотопродукты ДНК были идентифицированы Сетлоу (Setlow) в 1962 г. [10]. После воздействия на ДНК УФ-излучения образуются фотопродукты на основе нуклеиновых кислот (например, димеры пиримидина 6–4 и димеры циклобутан-пиримидина), которые поддаются репарации ДНК с помощью процесса эксцизионной репарации нуклеотидов (NER). NER способен удалять эти фотопродукты на основе нуклеиновых кислот и заменять поврежденную ДНК новой ДНК [9, 16]. В клетках пациентов с пигментной ксеродермой обнаруживаются дефекты эксцизионной репарации, включая кератиноциты, фибробласты, клетки конъюнктивы и лимфоциты [12, 20]. Повышенная чувствительность клеток к солнечному свету способствовало открытию и генетическому и биохимическому анализу восьми продуктов генов *XP* (XPA-XPG плюс XPV), ответственных за это состояние [17, 19]. Дальнейшие исследования показали гетерогенность молекулярных аномалий, составляющих пигментную ксеродерму, выявляя формы заболевания с различными дефектами репарации ДНК, поврежденной УФ-излучением. Когда ДНК подвергается воздействию УФ-излучения, образуются фотопродукты на основе множества нуклеиновых кислот, которые служат субстратом для репарации ДНК посредством процесса эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) (рис. 1) [17].

Варианты молекулярных дефектов репарационного пути NER и соответствующих им клинических фенотипов приведены в табл. 1 [2].

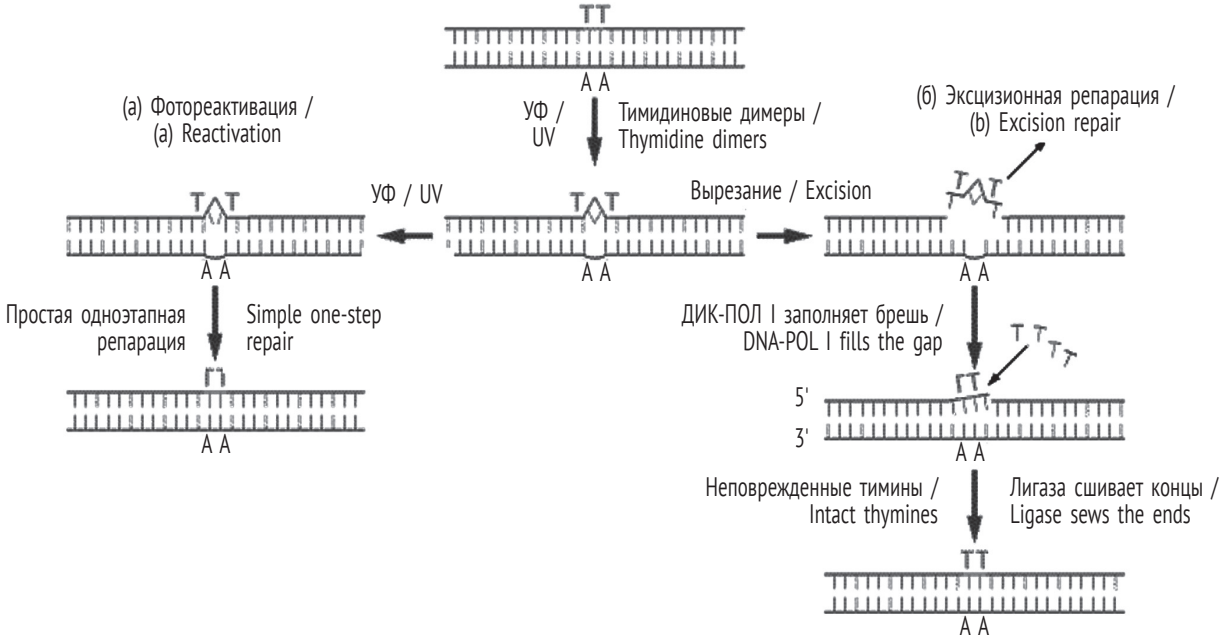


Рис. 1. Механизмы репарации повреждений в ДНК, вызванных УФ-излучением [22]
Fig. 1. Mechanism of UV-induced DNA damage repair [22]

Таблица 1/ Table 1

Мутации в пути NER и соответствующие клинические типы
Molecular defects in NER-pathway and corresponding phenotypes

Ген / Gene	Нормальная функция белка / Protein function	Клинический синдром / Phenotype	Характеристика заболевания / Characterization
XPA	Белок, который способствует раскручиванию ДНК / Protein that assists with DNA unwinding	XP-A	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
XPB/ ERCC3	Геликаза участвует в раскручивании ДНК / Helicase involved with DNA unwinding	XP-B, CS, TTD	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
XPC	Белок распознает глобальные дефекты генома / Protein recognizing global genome defects	XP-C	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer
XPD/ ERCC2	Геликаза участвует в раскручивании ДНК / Helicase involved with DNA unwinding	XP-D, TTD, COFS, CS	Фоточувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration, brain tumors
XPE/ DDB2	Белок распознает глобальные дефекты генома / Protein recognizing global genome defects	XP-E	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
XPF/ ERCC4	Образует эндонуклеазу вместе с ERCC1, которая разрезает поврежденную ДНК для восстановления / Forms an endonuclease together with ERCC1 that incises damaged DNA for repair	XP-F, XFE прогероидный синдром, анемия Фанкони / XP-F, XFE progeroid syndrome, Fanconi anemia	Фоточувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация, опухоли головного мозга / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration, brain tumors
XPG/ ERCC5	Эндонуклеаза, разрезающая поврежденную ДНК / Endonuclease that incise damaged DNA	XP-G	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
XPV/ POLH	ДНК-полимераза эта (pol-eta), которая выполняет транс-поврежденный синтез ДНК за пределами ультрафиолета / DNA-polymerase eta (pol-eta) which performs trans-lesion DNA synthesis past ultraviolet	Вариант XP. XP variant	Более легкая светочувствительность и пойкилодермия / Milder photosensitivity and poikiloderma
ERCC1	Образует эндонуклеазу вместе с *XPF/ ERCC4,* которая разрезает поврежденную ДНК для восстановления / Forms an endonuclease together with *XPF/ERCC4* that incises damaged DNA for repair	XP, CS, COFS	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
CSA/ ERCC8	Белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в путях TCR / DNA excision repair protein involved in the TCR pathways	CS	Нарушение роста и неврологического развития, светочувствительность, глазные заболевания, преждевременное старение / Growth failure, impaired neurodevelopment, photosensitivity, eye disorders, premature aging
CSB/ ERCC6	Белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в пути TCR / DNA excision repair protein involved in the TCR pathway	CS, COFS	Нарушение роста, серьезные нарушения развития нервной системы, светочувствительность, глазные заболевания, преждевременное старение / Growth failure, severely impaired neurodevelopment, photosensitivity, eye disorders, premature aging
GTF2H5	Белок TTDA стабилизирует комплекс ДНК — белок во время раскручивания цепи ДНК для восстановления / TTDA protein stabilizes the DNA/protein complex during unwinding of DNA strand for repair	TTD	Ломкость волос, умственная отсталость, светочувствительность / Brittle hair, intellectual impairment, photosensitivity
TTDN1 / C7orf11	Регулирует митоз и цитокинез / Regulates mitosis and cytokinesis	TTD	Нефоточувствительный TTD / Non-photosensitive TTD

Поврежденная ДНК распознается в активно транскрибируемых генах посредством пути связанной с транскрипцией репарации (TCR) и в остальной части генома через более медленный путь глобальной репарации генома (GGR). В пути TCR специализированные белки (продукты генов *CSA* и *CSB*) распознают аномальный сегмент и блокируют активность РНК-полимеразы II. В пути GGR другой набор белков (DDB2, продукт гена *XPE* и продукты гена *XPC*) распознает аномально измененную УФ-излучением ДНК, эффективно маркируя их для восстановления. Оба пути затем приводят к раскручиванию спирали ДНК в области поврежденной ДНК через множество различных белков, включая две геликазы, ERCC3 и ERCC2, гены *XPB* и *XPD*, соответственно, и дополнительные белки, включая продукты генов *XPA* и *XPG (ERCC5)* и белок репликации A (RPA) (рис. 2). Эндонуклеазы XPF (*ERCC4*) и XPG (*ERCC5*) разрезают цепь ДНК и вырезают небольшие фрагменты пораженного генома. Образовавшийся дефект устраняется с использованием хорошо изученных путей синтеза ДНК с участием ДНК-полимеразы и лигаз [15].

В последние годы были выявлены точные молекулярные аномалии, ответственные за типы комплементации [6, 11]. Мутации в любом из этих белков либо путей TCR, GGR, либо общих путей NER приводят к нарушениям репарации ДНК. Эти мутации приводят ко множеству клинических синдромов, таким как, например, включая пигментную ксеродерму, синдром Кокейна, церебро-окуло-лицево-скелетный синдром и трихотиодистрофия с перекрывающимися признаками [6, 11, 18]. Все типы комплементации обладают фоточувствительностью и повышенным риском рака кожи, но между типами есть несколько различий. Типы XPC, XPE и XPV были связаны с менее сильным солнечным ожогом после минимального пребывания на солнце. Пациенты с этими типами могут загореть, но все же приобретают аномальную пигментацию [7]. Нейродегенерация наблюдается не во всех типах, но чаще всего связана с типами XPA, XPB, XPD, XPF и XPG и редко с типами XPC и XPE [16].

При рождении кожа у детей с пигментной ксеродермой вначале имеет нормальный вид, а заболевание у них может проявляться двумя разными способами. У некоторых пациентов наблюдается повышенная реакция на воздействие ультрафиолета с выраженным жжением и пузырями при минимальном воздействии солнечного света. У других наблюдается нормальная реакция на пребывание

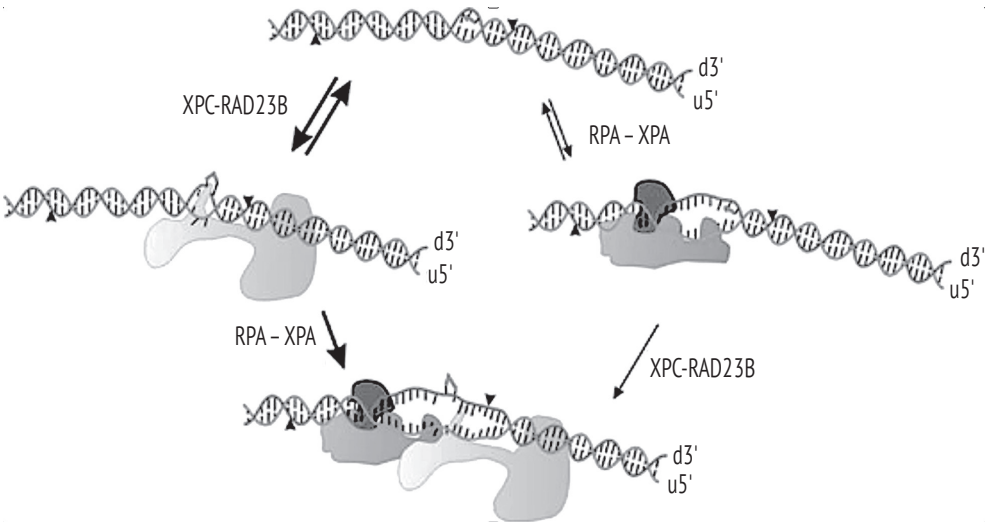


Рис. 2. Инициация сборки комплексов белков при эксцизионной репарации ДНК. Белковые комплексы нарушают двуцепочечное строение ДНК путем вставки b-хайрпина. Далее комплекс XPC-RAD23B (светло-серый) встраивается в позицию последнего белка. Схожая инициация наблюдается при встраивании комплекса RPA – XPA (темно-серый), однако этот комплекс формирует репликативные глазки большего размера. Место разрыва водородных связей в ДНК указано серым комплексом. Поврежденная цепь ДНК обозначена «d», неповрежденная — «u» [21]

Fig. 2. Recognition of bulky adduct-DNA damage. Bulky DNA adducts distort DNA structure and initial binding by XPC-RAD23B (light grey) is potentially accompanied by insertion of a beta-hairpin between the strands of the duplex. Similarly, if the RPA-XPA complex (dark grey) encounters a damaged DNA, localized unwinding occurs inducing a greater distortion in the duplex. These potential pathways converge with the addition of second protein complex recognizing the greater distortion of the duplex. The position of cleavage is indicated by the carats and the position of the DNA adduct is depicted in grey on the damaged strand. The damaged strand is denoted with the "d" and the undamaged strand with the "u". The orientation is denoted for each strand of the duplex [21]

на солнце. Пациенты с дефектами комплементации групп A, B, D и G, как правило, имеют ожоги с образованием пузырей при минимальном воздействии солнца; в то время как в группах C, E этого нет [11]. Тем не менее у всех пациентов на участках кожи, подверженных воздействию солнечного света, появляются пигментные изменения (веснушки), которые в конечном итоге проявляются как пойкилодермия (гиперпигментация, гипопигментация, атрофия и телеангиэктазии). В отличие от здоровых детей, веснушки (лентигинозная гиперпигментация) у больных пигментной ксеродермой обычно появляются в возрасте до 2 лет. По сравнению с нормальными веснушками, размеры этих веснушчатых пигментированных пятен различаются и имеют неоднородный цветовой тон, от бледно-коричневого до коричневого или черно-коричневого цвета [3, 4, 11, 13]. Сообщается, что средний возраст для первого появления рака кожи составляет 9 лет (возрастной диапазон 1–32 года) для немеланоцитарного рака кожи и 22 года для меланомы (возрастной диапазон 2–47 лет) [5, 7]. Кожа больных также претерпевает преждевременное старение с прогрессирующей атрофией, сухостью, телеангиэктазиями и аномальной лентигинозной пигментацией со смешанными гипопигментированными и гиперпигментированными участками [14, 17]. У пациентов с пигментной ксеродермой риск развития немеланоцитарного рака кожи в течение жизни в 10 000 раз выше, чем в общей популяции, а риск развития меланомы в 2000 раз выше. Этот повышенный риск развития рака приводит к снижению продолжительности жизни до 58 лет при первом немеланоцитарном раке кожи, который возникает у пациентов с пигментной ксеродермой, и соответственно до 33 лет — при первой меланоме [7].

Пациенты с пигментной ксеродермой имеют различные офтальмологические заболевания, поскольку передние части глаза также подвержены риску повышенного воздействия УФ-излучения.

В одном из долгосрочных исследований у 91 % пациентов с пигментной ксеродермой встречались те или иные нарушения со стороны глаз [8]. Наиболее часто наблюдали конъюнктивит (51 %), неоваскуляризацию роговицы (44 %), сухой глаз (38 %), рубцевание роговицы (26 %), эктропион (25 %), блефарит (23 %), меланоз конъюнктивы (20 %) и катаракты (14 %).

Центральная нервная система поражена у значительной части пациентов с пигментной ксеродермой [11, 12]. ЦНС не подвергается прямому воздействию УФ-излучения, что делает неясным механизм развития заболевания, но в качестве возможной причины была предложена гипотеза неизлечимого окислительного повреждения [6]. Нейродегенерация происходит примерно у 24 % больных, включая потерю интеллектуального функционирования, ухудшение неврологического статуса, нарушение слуха, ненормальную речь, арефлексию, атаксию, периферическую невропатию и потерю способности ходить и говорить. Эти недостатки коррелируют с потерей нейронов, кортикальной атрофией и дилатацией желудочков без воспаления, как это видно при визуализирующих исследованиях и патологическом исследовании. Наиболее затронутыми группами комплементации являются пациенты с мутациями XPD и XPA [6].

Родственные синдромы, имеющие общие черты с пигментной ксеродермой, включают синдром Кокейна и трихотиодистрофию. Синдром Кокейна характеризуется низким ростом с микроцефалией, пигментной дегенерацией сетчатки, кифосколиозом, дефектами походки, нейросенсорной глухотой и характерными чертами лица, включая глубоко посаженные глаза, выступающие уши и морщинистую кожу [10, 12, 17].

Трихотиодистрофия характеризуется аномальными волосами, умственными нарушениями, снижением фертильности, низким ростом и ихтиозом [13].

Диагноз пигментной ксеродермы ставится клиническим и подтверждается клеточными тестами на дефектную репарацию ДНК.

Дифференциальная диагностика должна отличать пигментную ксеродерму от других, так называемых синдромов дефицита репарации ДНК, таких как синдром Кокейна и трихотиодистрофия [13].

Хотя генетические дефекты при обоих заболеваниях влияют на репаративные белки пигментной ксеродермы групп B и D, синдром Кокейна и трихотиодистрофия не дают повышенного риска развития рака кожи по сравнению с нормальной популяцией. Это наблюдение привело к предположению, что усиление канцерогенеза у пациентов с пигментной ксеродермой происходит не только из-за недостаточной системы репарации ДНК. Пока не выяснено, в какой степени различные мутации дефектных генов репарации или дополнительные, еще не идентифицированные факторы инициации, или промотирования, играют роль в канцерогенезе пигментной ксеродермы [13].

При лечении пациентов с пигментной ксеродермией основное внимание уделяется ранней диагностике. Для профилактики необходим постоянный светозащитный образ жизни. Все окна в доме, машине, школе должны быть закрыты пленкой,

устойчивой к ультрафиолетовому излучению. Следует избегать галогенных и люминисцентных ламп. На улице в светлое время суток отрытые участки кожи следует покрывать солнцезащитным кремом и бальзамом для губ. Необходимо носить длинные брюки, рубашки с рукавом, перчатки, защитную маску от УФ-излучения. Строгая защита от солнца может привести к дефициту витамина D, поэтому его следует принимать постоянно. Следует регулярно посещать дерматолога, чтобы любые предраковые поражения кожи можно было диагностировать и удалить как можно раньше. [14].

В настоящее время есть сообщения об успешном применении топического фермента восстановления ДНК. Это рекомбинантная инкапсулированная в липосомах эндонуклеаза V T4, которая восстанавливает УФ-индуцированные димеры циклобутан-пиримидина. В будущем этиотропная терапия может быть основана на генной терапии. Введение интактного гена репарации, который специфически кодирует белок репарации, могло бы дать новые возможности в лечении пигментной ксеродермы [16].

Рис. 3. Поражение кожи у пациентки
Fig. 3. Skin lesions in a patient

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 8 лет, из Махачкалы. Поступила в кожную клинику СПбГПМУ в декабре 2020 г. Из анамнеза известно: больна с 2 мес., появились изменения на коже — на местах, куда попадало солнце, отмечалось покраснение и появление пузырей. В дальнейшем воспалительные изменения разрешились, осталась пигментация. Отмечались солнечные ожоги роговицы. В более позднем возрасте высыпания после воздействия солнца стали менее выраженными. Пигментация на местах высыпаний стабильна. В настоящее время новых высыпаний практически не появляется, так как ребенок не бывает на солнце. Наследственность не отягощена.

Status spaecialis. Поражение кожи: распространенное симметричное, преимущественно локализуется на лице, в зоне декольте, на плечах, меньше на предплечьях. Изменения представлены множественными мелкими, около 3–6 см, темно-коричневыми пятнами и депигментированными рубчиками разной степени интенсивности (рис. 3). На кистях высыпаний практически нет.

Проведено гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином, Ван-Гизону. Макроскопическое описание: лоскут кожи с подкожно-жировой клетчаткой, размерами 0,9 × 0,2 см, с коричневым пятном диаметром 0,1 см. Микроскопическое описание: пласт многослойного плоского эпителия эпидермиса с сосочковидной трансформацией, гиперкератозом и акантозом. В базальном слое и акантотических тяжах эпидермиса скопления меланоцитов с зернами меланина, а также небольшие группы меланофоров с коричневым пигментом меланином. В сосочковом слое дермы очаговые лимфоцитарные инфильтраты в местах скопления меланофоров. Патоморфологическое заключение: гистологическая картина хронического дерматита с меланозом, что не противоречит клиническому диагнозу «пигментная ксеродерма».

Пациентка консультирована врачом-генетиком. По предварительному клиническому диагнозу пигментной ксеродермы было рекомендовано генетическое дообследование с целью верификации молекулярного диагноза.

Методом выбора генетической диагностики стало полное секвенирование экзома. ДНК для анализа было выделено из гистологических блоков, приготовленных из биопсийного материала ткани пораженных участков кожи. По результатам секвенирования был выявлен только один патогенный NGS-вариант в гемизиготном состоянии в гене *XPA* (рис. 4). Учитывая характерную клиническую картину, обнаруженный вариант в одном из предполагаемых генах, отсутствие молекулярных дефектов в других генах, результаты NGS впоследствии не подтверждались референсным методом и считались подтверждающими генетический диагноз.

Девочка была выписана из клиники с рекомендациями избегать инсоляции. Необходимо находиться на диспансерном наблюдении у дерма-

Патогенные генетические варианты

Ген	Ассоциированное заболевание (OMIM)	Изменение ДНК (HG38) (Изменение белка)	Зиготность (Тип наследования)	Частота (gnomAD v3.1.1)
XPA	Пигментная ксеродерма, группа А (278700)	9:g.97684965G>A ENST00000375128.5: c.631C>T ENSP00000364270.5: p.Arg211Ter	Гомо- либо гемизигота (Рецессивный)	0

Обнаружен ранее описанный в литературе вариант rs149226993 в гомо- либо гемизиготном состоянии в экзоне 5 из 6 гена *XPA*, приводящий к приобретению стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции p.Arg211Ter. Патогенные биаллельные варианты в гене XPA приводят к развитию аутосомно-рецессивного заболевания пигментная ксеродерма. Выявленный вариант был описан патогенным у пациентов с соответствующим фенотипом в статьях [PUBMEDID: 1372103, 27607234, 15214909, 9671271].
Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.1, располагается в неконсервативном сайте (GERP++), с большой вероятностью приводит к потере функции соответствующей копии гена. Вариант аннотирован патогенным/вероятно патогенным в базе данных ClinVar 3 лабораториями.
Для уточнения генотипа пациента рекомендуется исследование сегрегации варианта референсным методом (секвенирование трио по методу Сэнгера).

Pathogenic Variant

Gene Transcript	Disease (phenotype MIM number)	Variant (GRCh38.p13)	Zygosity	Allele frequency (gnomAD v3.1.1)
XPA NM_000380.4	Xeroderma pigmentosum, group A (278700)	chr9:97684965G>A c.631C>T (p.Arg211Ter)	Homozygous/Hemizygous (Recessive)	0

The p.Arg211Ter homozygous/hemizygous pathogenic variant in the exon 5 out of total 6 exons in the *XPA* gene (rs149226993) has been reported previously in patients with Xeroderma pigmentosum, group A. It leads to the termination of a protein translation by changing an amino acid codon to the stop codon. Pathogenic biallelic variants in the *XPA* gene cause autosomal recessive disease Xeroderma pigmentosum. This variant has been reported as pathogenic in patients with a phenotype that matches the known spectrum of clinical features for the disease (PMID: 1372103, 27607234, 15214909, 9671271).
The p.Arg211Ter variant was not observed in the gnomAD v3.1.1 database. It's present in non-conserved region (GERP++) and likely leads to loss of function. Three clinical laboratories recently report variant as pathogenic in the ClinVar database. The variant should be validated by Sanger sequencing (strongly recommended evaluating co-segregation in family using "trio" testing).

Рис. 4. Результат полноэкзомного исследования
Fig. 4. Whole-exome sequencing results

толога по месту жительства для своевременной диагностики развития возможных злокачественных новообразований.

Ранняя диагностика и профилактические меры могут кардинально улучшить и продлить жизнь пациентов с пигментной ксеродермой. Учитывая генетическую гетерогенность, постановка молекулярного диагноза является важным этапом, так как мутации разных генов-кандидатов заболевания могут иметь различный фенотип и прогноз. Раннее удаление предраковых и злокачественных поражений имеет важное значение для долгосрочного выживания пациентов.

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия: Национальное руководство. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
2. Белышева Т.С., Наседкина Т.В., Клецкая И.С., и др. Пигментная ксеродерма: клинико-генетические особенности и терапевтические подходы // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20, № 6S. С. 611–617. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2370
3. Гаджимурадов М.Н., Алиева М.Г., Мамашева Г.Д., Гаджимурадова К.М. Пигментная ксеродерма // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 4. С. 442–447. DOI: 10.17116/klinderma201918041442
4. Горланов И.А., Леина Л.М., Скородок Ю.Л., Милявская И.Р. Поражение кожи при эндокринных заболеваниях у детей // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 53–64. DOI: 10.17816/PED12253-64
5. Balakrishnan P., Babu T.A. Multiple cutaneous malignancies in a child with *xeroderma pigmentosa* // J Indian Assoc Pediatr Surg. 2021. Vol. 26, No. 1. P. 63–64. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_97_20
6. Black J.O. Xeroderma Pigmentosum // Head Neck Pathol. 2016. Vol. 10, No. 2. P. 139–144. DOI: 10.1007/s12105-016-0707-8
7. Bradford P.T., Goldstein A.M., Tamura D., et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair // J Med Genet. 2011. Vol. 48, No. 3. P. 168–176. DOI: 10.1136/jmg.2010.083022
8. Brooks B.P., Thompson A.H., Bishop R.J., et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage // Ophthalmology. 2013. Vol. 120, No. 7. P. 1324–1336. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.12.044
9. Broughton B.C., Cordonnier A., Kleijer W.J., et al. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase eta in xeroderma pigmentosum-variant patients // Proc Natl Acad Sci USA. 2002. Vol. 99, No. 2. P. 815–820. DOI: 10.1073/pnas.022473899
10. Cleaver J.E. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum // Nature. 1968. Vol. 218. P. 652–656. DOI: 10.1038/218652a0
11. DiGiovanna J.J., Kraemer K.H. Shining a light on *xeroderma pigmentosum* // J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132, No. 3. P. 785–796. DOI: 10.1038/jid.2011.426.
12. Emmert B., Hallier E., Schön M.P., Emmert S. Xeroderma pigmentosum: Genetische Modellerkrankung bringt Licht ins Dunkel von UV-induziertem Hautkrebs // Hautarzt. 2011. Vol. 62, No. 2. P. 91–97. DOI: 10.1007/s00105-010-2050-4
13. García-Carmona J.A., Yousefzadeh M.J., Alarcón-Soldevilla F., et al. Case report: Identification of a heterozygous XPA c.553C>T mutation causing neurological impairment in a case of *xeroderma pigmentosum* complementation group A // Front Genet. 2021. Vol. 12. ID 717361. DOI: 10.3389/fgene.2021
14. Herouy Y., Krutmann J., Norgauer J., Schöpf E. Xeroderma pigmentosum: Mondscheinkinder // J Dtsch Dermatol Ges. 2003. Vol. 1, No. 3. P. 191–198. DOI: 10.1046/j.1610-0387.2003.02032.x
15. Lehmann A.R., McGibbon D., Stefanini M. Xeroderma pigmentosum // Orphanet J Rare Dis. 2011. Vol. 6. ID70. DOI: 10.1186/1750-1172-6-70
16. Leung A.K., Barankin B., Lam J.M., et al. Xeroderma pigmentosum: an updated review // Drugs Context. 2022. Vol. 11. ID2022–2–5. DOI: 10.7573/dic.2022-2-5
17. Musich P.R., Li Z., Zou Y. Xeroderma Pigmentosa group A (XPA), nucleotide excision repair and regulation by ATR in response to ultraviolet irradiation // Adv Exp Med Biol. 2017. Vol. 996. P. 41–54. DOI: 10.1007/978-3-319-56017-5_4
18. Natale V., Raquer H. Xeroderma pigmentosum — Cockayne syndrome complex // Orphanet J Rare Dis. 2017. Vol. 12, No. 1. ID65. DOI: 10.1186/s13023-017-0616-2
19. Nishigori C., Nakano E., Masaki T., et al. Characteristics of xeroderma pigmentosum in Japan: lessons from two clinical surveys and measures for patient care // Photochem Photobiol. 2019. Vol. 95, No. 1. P. 140–153. DOI: 10.1111/php.13052
20. Norgauer J., Idzko M., Panther E., et al. Xeroderma pigmentosum // Eur J Dermatol. 2003. Vol. 13, No. 1. P. 4–9. PMID: 12609773
21. Shuck S.C., Short E.A., Turchi J.J. Eukaryotic nucleotide excision repair: from understanding mechanisms to influencing biology // Cell Res. 2008. Vol. 18, No. 1. P. 64–72. DOI: 10.1038/cr.2008.2
22. www.mun.ca [Электронный ресурс]. Steven M. Carr Lab, Memorial University of Newfoundland. Research Interests. Доступ по ссылке: https://www.mun.ca/biology/scarr/Research.html

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alekseeva EI, et al. *Pediatriya: Natsional'noe rukovodstvo. T. 1*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2009. 1024 p. (In Russ.)
2. Belysheva TS, Nasedkina TV, Kletskaya IS, et al. Xeroderma pigmentosum: clinical and genetic features and therapeutic approaches. *Current Pediatrics*. 2021;20(6s): 611–617. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2370
3. Gadzhimuradov MN, Alieva MG, Mamasheva GD, Gadzhimuradova KM. Xeroderma pigmentosa. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(4):442–447. (In Russ.) DOI: 10.17116/klinderma201918041442
4. Gorlanov IA, Leina LM, Skorodok YL, Milyavskaya IR. Cutaneous manifestations of endocrine diseases in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2): 53–64. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12253-64

5. Balakrishnan P, Babu TA. Multiple cutaneous malignancies in a child with xeroderma pigmentosa. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2021;26(1):63–64. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_97_20
6. Black JO. Xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol*. 2016;10(2):139–144. DOI: 10.1007/s12105-016-0707-8
7. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet*. 2011;48(3):168–176. DOI: 10.1136/jmg.2010.083022
8. Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology*. 2013;120(7): 1324–1336. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.12.044
9. Broughton BC, Cordonnier A, Kleijer WJ, et al. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase eta in xeroderma pigmentosum-variant patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(2):815–820. DOI: 10.1073/pnas.022473899
10. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature*. 1968;218:652–656. DOI: 10.1038/218652a0
11. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3): 785–796. DOI: 10.1038/jid.2011.426.
12. Emmert B, Hallier E, Schön MP, Emmert S. Xeroderma pigmentosum: Genetische Modellerkrankung bringt Licht ins Dunkel von UV-induziertem Hautkrebs. *Hautarzt*. 2011;62(2):91–97. DOI: 10.1007/s00105-010-2050-4
13. García-Carmona JA, Yousefzadeh MJ, Alarcón-Soldevilla F, et al. Case report: identification of a heterozygous XPA c.553C>T mutation causing neurological impairment in a case of xeroderma pigmentosum complementation group A. *Front Genet*. 2021;12:717361. DOI: 10.3389/fgene.2021
14. Herouy Y, Krutmann J, Norgauer J, Schöpf E. Xeroderma Pigmentosum: Mondscheinkinder. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1(3):191–198. DOI: 10.1046/j.1610-0387.2003.02032.x
15. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:70. DOI: 10.1186/1750-1172-6-70
16. Leung AK, Barankin B, Lam JM, et al. Xeroderma pigmentosum: an updated review. *Drugs Context*. 2022;11:2022–2–5. DOI: 10.7573/dic.2022-2-5
17. Musich PR, Li Z, Zou Y. Xeroderma Pigmentosa group A (XPA), nucleotide excision repair and regulation by ATR in response to ultraviolet irradiation. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:41–54. DOI: 10.1007/978-3-319-56017-5_4
18. Natale V, Raquer H. Xeroderma pigmentosum — Cockayne syndrome complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):65. DOI: 10.1186/s13023-017-0616-2
19. Nishigori C, Nakano E, Masaki T, et al. Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: lessons from two clinical surveys and measures for patient care. *Photochem Photobiol*. 2019;95(1):140–153. DOI: 10.1111/php.13052
20. Norgauer J, Idzko M, Panther E, et al. Xeroderma pigmentosum. *Eur J Dermatol*. 2003;13(1):4–9. PMID: 12609773
21. Shuck SC, Short EA, Turchi JJ. Eukaryotic nucleotide excision repair: from understanding mechanisms to influencing biology. *Cell Res*. 2008;18(1):64–72. DOI: 10.1038/cr.2008.2
22. www.mun.ca [Internet]. *Steven M. Carr Lab, Memorial University of Newfoundland. Research Interests*. Available at: https://www.mun.ca/biology/scarr/Research.html

◆ Информация об авторах

Игорь Александрович Горланов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Gorlanov53@mail.ru

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

**Сергей Александрович Лаптиев* — канд. биол. наук, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s.laptiev@icloud.com

◆ Information about the authors

Igor A. Gorlanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department. Department of dermatovenerology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Gorlanov53@mail.ru

Olga K. Mineeva — Dermatovenereologist. Clinic of Dermatovenerology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: o-mine@ya.ru

**Sergei A. Laptiev* — PhD, Associate Professor, General and Molecular Medicine Genetics Chair. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.laptiev@icloud.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

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

Ирина Романовна Милявская — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: imilyavskaya@yandex.ru

Елена Павловна Федотова — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Kris6060@mail.ru

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

◆ Information about the authors

Larisa M. Leina — MD, PhD, Associate Professor Department of Dermatovenerology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: larisa.leina@mail.ru

Irina R. Milyavskaya — MD, PhD, Associate Professor Department of Dermatovenerology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: imilyavskaya@yandex.ru

Elena P. Fedotova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kris6060@mail.ru

Elena S. Bolshakova — Head of Dermatovenerology department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Bolena2007@rambler.ru

Мария Кадаш

КУРГАНСКИЙ ДНЕВНИК

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books

Книга представляет собой дневник, рассказывающий о маленькой девочке Марике и ее маме, жизнь которых удивительным образом пересеклась с гением ортопедии Гавриилом Абрамовичем Илизаровым, о его врачебной деятельности, которую он вел с необыкновенным человеколюбием, верой, фанатизмом и неутомимостью. Читатель узнает, как Г.А. Илизаров относился к людям, которые жили или работали в больнице, сумеет проследить за происходившими из года в год переменами.

В издании запечатлены произошедшие в России важные исторические события, которые оказали судьбоносное влияние на весь мир.

Читатель, который окажет доверие неизвестному имени и возьмет в руки «Курганский дневник» Марии Кадаш, получит необыкновенное впечатление. Особый интерес придают дневнику гуманизм, мировидение и жизненная позиция его автора.

Валерия Надра,
журналист и критик

Эта книга является прекрасным примером способности человека выковывать ценности из своих испытаний. Как писал Ласло Немет, разумный человек сумеет создать творческую мастерскую даже в сарае. Пример Марии Кадаш убедительно показывает, как писание дневника и ответственность интеллектуала помогали ей вести нечеловеческую борьбу, выпавшую на ее долю. Это один из уроков, который косвенно помогает осознать эта книга.

Доктор Эндре Цейзель,
врач-генетик

DOI: https://doi.org/10.17816/PED135141-150
Научная статья

ДИНАМИКА РОДИТЕЛЬСКИХ УСТАНОВОК ЖЕНЩИН ДО И ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ ПЕРВОГО РЕБЕНКА

© А.Ю. Маленова

Костромской государственный университет, Кострома, Россия;
Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, Омск, Россия

Для цитирования: Маленова А.Ю. Динамика родительских установок женщин до и после рождения первого ребенка // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 141–150. DOI: https://doi.org/10.17816/PED135141-150

Демографическая ситуация на фоне репродуктивных установок молодежи настоятельно требует исследований динамики родительских установок, прежде всего, у женщин. Выявление потенциальных ресурсных областей и зон риска позволит определить основные направления психологической работы с молодыми людьми на дородительском и родительском этапах, укрепляя ценность семьи и детей у молодежи. Цель исследования — изучение динамики родительских установок до и после рождения первого ребенка. Выборка: 1-й этап (n = 50) — замужние беременные молодые женщины (первая беременность третьего триместра, осложнений в анамнезе нет); 2-й этап (n = 39) — молодые матери с ребенком от 3 до 5 мес. Сбор данных осуществлен в ходе лонгитюдного исследования с помощью психологического тестирования по методикам: PARI Е.С. Шефера и Р.К. Белла (в адаптации Т.В. Нещерет); «Представления об идеальном родителе» Р.Г. Овчаровой; «Цветовой тест отношений» А. Эткинда. Результаты показали, что у женщин на этапе раннего материнства выявлены изменения во всех компонентах родительских установок — когнитивном, эмоциональном, поведенческом. Наибольшая динамика происходит в эмоциональной сфере, отличающейся амбивалентностью переживаний, и самосознании матери. Постепенно дифференцируются системы отношений к ребенку и материнской роли (отношение к себе как матери и к материнству). Происходит перестройка супружеского взаимодействия и отношений с родительской семьей: сближение с собственной матерью при дистанцировании с брачным партнером. Таким образом, на этапе раннего родительства женщина нуждается в формировании навыков эмоционально-волевой саморегуляции и повышении уровня коммуникативной компетентности, имеющих центральное значение для качественных отношений с ребенком и супругом.

Ключевые слова: родительство; материнство; родительские установки; когнитивный; эмотивный и поведенческий компоненты.

Поступила: 15.08.2022 **Одобрена:** 14.09.2022 **Принята к печати:** 28.10.2022

DOI: https://doi.org/10.17816/PED135141-150
Research Article

DYNAMICS OF PARENTAL ATTITUDES OF WOMEN BEFORE AND AFTER THE BIRTH OF THE FIRST CHILD

© Arina Yu. Malenova

Kostroma State University, Kostroma, Russia;
Dostoevsky Omsk State University, Omsk, Russia

For citation: Malenova AYu. Dynamics of parental attitudes of women before and after the birth of the first child. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2022;13(5):141-150. DOI: https://doi.org/10.17816/PED135141-150

The demographic situation against the background of the reproductive attitudes of young people urgently requires research into the dynamics of parental attitudes, especially among women. Identification of potential resource areas and risk zones will make it possible to determine the main directions of psychological work with young people at the pre-parental and parental stages, strengthening the value of families and children among young people. The purpose of the study is to study the dynamics of parental attitudes before and after the birth of the first child. Sample: stage 1 (n = 50) — married pregnant young women (first pregnancy in the third trimester, no history of complications); Stage 2 (n = 39): young mothers with a baby from 3 to 5 months. Data collection was carried out in the course of a longitudinal study using psychological testing — methods: PARI E.S. Schaefer and R.K. Bella (adapted by T.V. Neshcheret); "Ideas about the ideal parent" R.G. Ovcharova; "Relationship Color Test" by A. Etkind. The results showed that women at the stage of early motherhood showed changes in all components of parental attitudes — cognitive, emotional, behavioral. The greatest dynamics occur in the emotional sphere, which is characterized by ambivalence of experiences, and in the mother's self-awareness. The systems of attitudes towards the child and the maternal role (attitude towards oneself as mother and motherhood) are gradually differentiated. There is a restructuring of marital interaction and relations with the parental family: rapprochement with one's own mother while distancing from a marriage partner. Thus, at the stage of early parenthood, a woman needs to form the skills of emotional and volitional self-regulation and increase the level of communicative competence, which are of central importance for high-quality relationships with a child and a spouse.

Keywords: parenthood; motherhood; parental attitudes; cognitive; emotive and behavioral components.

Received: 15.08.2022 **Revised:** 14.09.2022 **Accepted:** 28.10.2022

ВВЕДЕНИЕ

Демографическая ситуация в современной России последние десятилетия отличается достаточной определенностью: наибольшую распространенность получила ориентация на малодетность на фоне укрепления позиций альтернатив, поддерживающих сознательный отказ от деторождения. Репродуктивная активность молодежи уступает пассивному поведению, а генофобия настойчиво конкурирует с генофилией. При этом последняя как проявление любви к детям, даже у тех, кто планирует появление потомства, уступает личной, прежде всего профессиональной самореализации, отодвигая рождение детей на длительный и неопределенный срок [6, 15]. Этому способствует и активное развитие медицины: современные репродуктивные технологии позволяют удовлетворять не только биологические потребности, но и социальные, создавая благоприятные условия для отложенного родительства, реализации отсроченного деторождения и позднего материнства [16], что становится особенно опасным при оценке динамики рождения первенцев на фоне гетерохронности демографического поведения представителей разных поколений [11]. Инфантилизация молодежи, недостаточная социально-психологическая зрелость закономерно препятствует формированию не только экономической, но и личностной готовности к роли родителя, ответственности за ребенка [10]. Объяснение этой тенденции самими молодыми людьми чаще связывается с нежеланием и страхом изменения образа жизни в связи с появлением ребенка, обостренное доминирование индивидуальных ценностей над коллективными [3], и родительство, в определенной степени, усиливает конфликт между семейными и профессиональными ролями, затрудняя самореализацию в обеих жизненных сферах, опосредованно влияя на общее благополучие личности [17]. Полагаем, что важное значение в формировании подобного отношения имеет социальное представление о родительстве в целом [14] и субъективная картина материнства в частности, как динамичная система родительских диспозиций женщины, зависящая от внешних и внутренних факторов, выступающая продуктом жизненного пути на определенном этапе развития личности в конкретном обществе [8].

Многочисленные современные исследования, в том числе и наши, показывают, что именно женщины, во многом, инициируют изменение репродуктивных планов вплоть до избегания роли матери, закрепляя эти установки уже в отрочестве [12, 13]. Главный парадокс заключается в том, что глубина осознания ценности материнства происходит лишь при ее обретении или же угрозе утраты. В связи с этим полагаем, что особое значение в данном контексте приобретают исследования, позволяющие отслеживать реальную динамику родительских установок, создавая, с одной стороны, основу для подготовки молодых людей к этой роли, с другой — формируя принятие и трансляцию ее ценности для молодого поколения.

Цель настоящего исследования — изучение родительских установок в их динамике через изменение отношения к материнству, себе и ребенку до и после его рождения.

Сензитивность к любым изменениям семейных отношений в связи с их системным характером особенно обостряется в периоды кризисов как нормативных, так и ненормативных [4]. Появление ребенка в семье является одним из таковых, меняя не только позиции взрослых членов, но и перестраивая всю ролевую структуру. При этом важным становится, на какой именно стадии жизненного цикла семьи произошло зачатие ребенка, период беременности, роды, первые месяцы общения родителей с младенцем с учетом отношений между самими супругами — достигли ли они стадии компромисса, преодолев конфронтацию, или находятся на стадии зрелого супружества [5, 18]. Особенно важным нам видится изучение ситуации ожидания и рождения первенца, что выступает одновременно и важным компонентом субъективной картины жизненного пути женщины [7], и одним из поворотных событий в ее жизни и жизни семьи. С одной стороны, стрессовый характер ситуации ожидания и появления первого ребенка дестабилизирует всю семейную систему, делая ее особенно уязвимой как в отношении внешних, так и внутренних воздействий. С другой, преодолевая этот нормативный кризис, семья не только достигает гомеостаза, но и поднимается на новый уровень функционирования, недоступный ей ранее [2]. Поэтому необходимо, рассматривая субъективную картину произошедших изменений в сознании одного члена семьи, в данном случае матери, понимать ее место и связь с другими элементами семейной системы, в том числе с целью прогноза дальнейшей динамики семейных отношений (как детско-родительских, так и супружеских) для профилактики и коррекции (при необходимости) возможных дисфункций их развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборку исследования (квотный метод) составили замужние работающие молодые женщины в возрасте от 25 до 27 лет с высшим (72 %) и средним специальным (28 %) образованием. На первом этапе это были беременные в количе-

стве 50 человек, состоящие на учете в ряде женских консультаций при родильных домах Омска. У всех женщин первая беременность (третий триместр) протекала без осложнений в анамнезе. 41 % будущих матерей отмечали, что беременность для них планированная и желанная, не планированная, но желанная для 59 %, вариантов нежеланной беременности не было. На втором этапе были обследованы эти же женщины в количестве 39 человек в течение 3–5 мес. после рождения ребенка. Метод организации исследования: лонгитюдный. Методический инструментарий: авторская анкета; «Измерение родительских установок и реакций» (PARI) Е.С. Шефер, Р.К. Белл в адаптации Т.В. Архиреевой; «Представления об идеальном родителе» (Р.Г. Овчарова) — модификация с целью изучения самооценки женщинами себя как матери; «Цветовой тест отношений» А. Эткинд (ЦТО) — оценка себя и своего социального пространства [1, 9]. Данный комплекс позволяет сопоставить результаты женщин в разных условиях (до и после рождения первенца) по трем компонентам родительских установок: когнитивному, эмотивному и поведенческому. Методы обработки данных: первичные описательные статистики, критерии *T* Вилкоксона и φ Фишера (для сопоставления показателей женщин до и после рождения ребенка).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Когнитивный компонент родительских установок включал анализ результатов ЦТО как продукта преимущественно сознательной оценки отношения женщин к себе, другим людям (членам семьи, друзьям), будущему через призму ситуации материнства (ожидаемого и реального), а также блок вопросов из методики «Представления об идеальном родителе», посвященный оценке себя как матери. Дополнением к этому выступили результаты анкетирования и оценки отношения к семейным ролям на основе данных методики PARI.

В период беременности женщинам свойственно более позитивное отношение к себе, своим мечтам и планам ($p \leq 0{,}01$), в том числе при оценке ребенка в будущем ($p \leq 0{,}03$). Несмотря на то что после родов привязанность к ребенку возрастает ($p \leq 0{,}01$), женщины начинают воспринимать себя в качестве матери эмоционально спокойнее и ровнее ($p \leq 0{,}01$) (табл. 1).

Выявленные закономерности позволяют заметить, что перинатальный период развития ребенка характеризуется ориентацией матери на будущее, после родов наблюдается смещение фокуса жизнедеятельности на актуальную ситуацию при укреплении позитивной оценки прошлого, на наличное взаимодействие с ребенком в новой роли

Таблица 1 / Table 1

Характер оценки системы отношений женщинами до и после рождения ребенка (частота встречаемости, %)
The nature of the assessment of the system of relations by women before and after the birth of a child (frequency of occurrence, %)

Критерий / Criterion	До рождения / Before birth			После рождения / After birth		
	1	2	3	1	2	3
Моя мать / My mother	78	11	11	81	3	16
Мой отец / My father	40	29	31	34	34	32
Я / I myself	86	14	–	79	18	3
Я в будущем / I am in the future	86	11	3	66	24	10
Я в прошлом / I am in the past	36	31	33	47	21	32
Материнство вообще / Motherhood in general	84	8	8	85	13	2
Я как мать / I am a mother	75	19	6	85	15	–
Мой ребенок сейчас / My baby now	79	15	6	92	8	–
Мой муж / My husband	75	14	11	61	13	26
Мои друзья / My friends	49	24	27	46	28	26
Моя работа / My job	14	25	61	21	28	51
Моя беременность / My pregnancy	78	14	8	74	23	3
Мои мечты и планы / My dreams and plans	78	14	8	58	29	13
Мой ребенок в будущем / My child in the future	86	11	3	69	26	5

Примечание. 1 — близкие позитивные отношения; 2 — нейтральные, ровные; 3 — большая эмоциональная дистанция.
Note. 1 — close positive relationship; 2 — neutral, even; 3 — a large emotional distance.

при сближении с собственной матерью и некотором дистанцировании от мужа. При опросе женщин до рождения ребенка 97 % характеризовали свои отношения с супругом как благоприятные, однако после родов они больше склонны воспринимать их как конфликтные, эмоционально отдаленные, чем в период беременности ($p \leq 0{,}04$). Это подтверждается и результатами, полученными с помощью методики PARI: после родов женщины оказываются более сензитивны при оценке роли хозяйки дома, демонстрируя меньшую степень удовлетворения ею ($p \leq 0{,}01$), больше акцентируют внимание на недостаточной внутрисемейной активности мужа в этот период ($p \leq 0{,}02$). Таким образом, можно предположить, что триангуляция отношений меняет статус супруга в них: до появления ребенка он активно включен в диадные связи, после рождения — отделяется (или его отделяют) от них, усиливая чувство отстраненности как у него самого, так и у молодой матери.

Что касается когнитивного аспекта образа себя как матери через оценку соответствующих родительских качеств, то женщины и до, и после рождения ребенка склонны приписывать себе чаще положительные качества, считая себя ответственными родителями, достаточно сильными, благоразумными, практичными, бескорыстными и альтруистичными, доверяющими детям и уважающими их, склонными к сотрудничеству и прощению. Они также ставят себе некоторые ограничения, полагая, что должны стремиться к справедливости, уметь ставить детей на первое место, обладать необходимыми знаниями, терпением, пониманием и требовательностью, и, хотя, невозможно быть всегда правой, им приходится принимать решения за ребенка. При этом после рождения ребенка женщины отмечают у себя усиление таких качеств ($p \leq 0{,}001$), как стремление ставить ребенка на первое место, возрастание требовательности к своим знаниям, умению прощать, проявлению альтруизма и справедливости, способности к сотрудничеству при реализации родительских функций, одновременно с этим становясь менее терпеливыми ($p \leq 0{,}000$). Полагаем, что это обусловлено периодом роста активности младенца при его невозможности удовлетворять ни одну свою потребность самостоятельно. Женщина, с одной стороны, прислушивается к этим побуждениям, принимает их, проявляя некоторую зависимость от режима жизни, самочувствия, настроения ребенка. С другой, у нее обостряется внимание к собственным потребностям на фоне накопившейся усталости, связанной с интенсивным освоением новой роли матери.

Наиболее яркие изменения (с помощью методики Р.Г. Овчаровой) были обнаружены в эмоциональном компоненте родительских установок. После родов женщины одновременно чувствуют себя более несчастными ($p \leq 0{,}007$) и более радостными ($p \leq 0{,}024$), злыми ($p \leq 0{,}000$) и раздраженными ($p \leq 0{,}000$), менее интересующимися детьми ($p \leq 0{,}000$) и более одобряющими ($p \leq 0{,}001$), жалеющими ($p \leq 0{,}001$), довольными ими ($p \leq 0{,}05$), не боящимися извинений перед ребенком ($p \leq 0{,}02$) и не стыдящимися его ($p \leq 0{,}03$). Вероятно, проявлению столь противоречивой картины эмоциональных состояний женщины после родов способствует стрессовый характер данного этапа материнства, накладывающийся на ситуацию общей перестройки всей системы семейного функционирования. Однако вне изменений остается любовь, ласка, теплота, которые испытывают опрошенные женщины к своим детям до и после их появления на свет.

На фоне собственной внутренней нестабильности женщины одновременно происходит ее активное эмоциональное сближение с ребенком после его рождения, о чем опосредованно свидетельствуют данные методики PARI (табл. 2).

Сопоставление результатов, полученных в ходе изучения особенностей материнского отношения, показало, что после появления первенца женщины начинают оценивать роль родителя как более строгую ($p \leq 0{,}01$), что не наблюдалось на этапе ожидания ребенка. Данная закономерность является, вероятно, следствием установления прямого взаимодействия с собственным ребенком, которое неизбежно провоцирует проявление определенных воспитательных действий. Одновременно с этим, женщины отмечают необходимость сохранения родителем оптимального эмоционального контакта с ребенком ($p \leq 0{,}009$) за счет установления равноправных, партнерских отношений с ним, что, на наш взгляд, может свидетельствовать о росте эгалитаризации не только супружества, но и родительства.

При оценке поведенческого компонента родительских установок по методике PARI, к которому можно отнести показатели по шкалам, описывающим концентрацию активности матери на ребенке (проявление чрезмерной заботы, подавление воли ребенка, его агрессивности и сексуальности, опасение его обидеть, исключение внесемейных влияний, навязчивость родителей, вмешательство в мир ребенка, стремление ускорить его развитие), значимых различий у женщин до и после рождения ребенка обнаружено не было. Однако следует отметить, что все показатели преимущественно локализуются в области нормативных значений. Это осуществляется, в том числе, за счет сниже-

Таблица 2 / Table 2

Проявление эмоционального компонента установок матери к ребенку до и после его рождения, %
The manifestation of the emotional component of the mother's attitudes towards the child before and after his birth, %

Показатели / Indicators	Уровень / Level					
	выше нормы / above normal		норма / norm		ниже нормы / below normal	
	до / before	после / after	до / before	после / after	до / before	после / after
Оптимальный эмоциональный контакт / Optimal emotional contact						
Побуждение словесных проявлений / Encouragement of verbal manifestations	71,8	76,9	28,2	23,1	–	–
Партнерские отношения / Partnerships	12,8	33,3	84,6	66,7	2,6	–
Развитие активности ребенка / Development of the child's activity	28,2	28,2	71,8	69,2	–	2,6
Уравнительные отношения / Equalizing relations	61,5	69,2	38,5	30,8	–	–
Излишняя эмоциональная дистанция / Excessive emotional distance						
Раздражительность, вспыльчивость / Irritability, irascibility	2,6	7,7	92,3	82	5,1	10,3
Излишняя строгость / Excessive severity	–	7,7	82,1	79,5	17,9	12,8
Уклонение от контакта / Contact avoidance	–	–	84,6	84,6	15,4	15,4

Примечание. Полужирным шрифтом выделены шкалы, по которым обнаружены значимые различия.
Note. Scales were identified, according to which significant differences were found.

ния количества матерей, склонных к гипертрофированным реакциям: например, уменьшение тех, кто заявлял установки о чрезмерной заботе о ребенке во время беременности (с 15,5 до 5,1 %). На уровне тенденций можно отметить, что с появлением ребенка у молодых матерей родитель начинает восприниматься как способный обидеть ребенка (23,1 % до рождения и 35,9 % после), а также ускорить его развитие (7,7 % до рождения и 12,8 % после), видимо, для удовлетворения потребности в партнерстве, отмеченной ранее. Что касается оценки женщинами себя как матери будущей и настоящей по методике Р.Г. Овчаровой, в поведенческом компоненте образа родителя было выявлено несколько значимых различий. После рождения ребенка снизились требования к собственной опытности и выполнению капризов ребенка ($p \leq 0{,}01$) на фоне увеличения физической усталости ($p \leq 0{,}06$). Самый заметный прогресс произошел в сфере обучения, максимально представленной при взаимодействии с младенцем и минимально — на этапе беременности ($p \leq 0{,}001$). Сходство оценок до и после рождения ребенка по другим шкалам позволяет заключить, что материнство для женщин, прежде всего, связано с воспитанием ребенка, его опекой и оказанием помощи, мягким контролем и влиянием на фоне выделения сильных сторон ребенка, похвалы за достижения. Родитель должен быть, по мнению опрошенных, слушающим, хвалящим, иногда балующим, при необходимости критикующим, ограничивающим, вмешивающимся в жизнь ребенка, и женщины стремятся соответствовать этому образу. При этом, несмотря на то что с ребенком необходимо проводить много времени, и молодые матери понимают и выполняют это, они не готовы строить свою жизнь исключительно вокруг и ради ребенка, стремясь не забывать и о себе, своих потребностях, интересах. То есть, наряду с проявлением более трепетного материнского отношения, у женщин наблюдается не только забота о ребенке и о родительском авторитете, но и о себе.

Таким образом, к числу позитивных изменений внутри когнитивного компонента родительских установок матерей первенцев следует отнести позитивное самовосприятие в роли матери, ответственное отношение к родительству, осознание ролевых требований при наличии необходимых для их реализации внутренних психологических предпосылок, личностных черт. В случае недостаточности последних, важным социальным ресурсом является помощь собственной матери, с которой происходит сближение, вызванное появлением внука или внучки. Ребенок становится центром семейных отношений, занимая лидирующую роль в ментальном опыте женщины, меняя ее оценку временной перспективы: настоящее — это «я как мать» и «мой ребенок». Одновременно с этим, позитивная переоценка своего прошлого, без детей, при неопределенности будущего может представлять угрозу благополучию молодой матери в настоящем, а дистанцирование от мужа — как супружеским, так и детско-родительским отношениям, не только обедняя социальные ресурсы, но и усиливая нагрузку, в том числе, эмоциональную. Исключение или временное ограничение роли партера как мужа и отца выступает явным дисфункциональным паттерном, нарушающим равновесие между основополагающими семейными подсистемами — супружеской и родительской. Поскольку при появлении первенца происходит перестройка иерархии семейных отношений, в том числе и в сознании молодой матери, необходимо помнить, что супружеские отношения первичны, именно они выступают причиной этой перестройки и нельзя их недооценивать. Напротив, планируя беременность, важно понимать, что, несмотря на дестабилизацию семейной системы, появление ребенка позволит ей выйти на новый уровень функционирования, качественный результат которого будет зависеть от вклада каждого партнера, осваивающего новые роли.

Эмоциональный компонент родительских установок женщин оказался самым противоречивым, отчетливо дифференцируя собственное состояние матери и отношение к ребенку. Несмотря на нестабильность эмоциональной сферы женщины на этапе беременности, все же доминантой являются позитивные чувства, тогда как после рождения повышается вероятность амбивалентных переживаний. С одной стороны, рождение ребенка приносит радость, удовлетворение, обостряет эмпатию, с другой — вызывает раздражение, злость, усталость, апатию. Эмоциональный дисбаланс подкрепляется (и, вероятно, вызывается) перестройкой ролевой структуры отношений, в которой относительная легкость сочетания ролей жены, подруги, будущей матери, специалиста на этапе беременности становится затруднительной после рождения ребенка, оказывая негативное воздействие на самочувствие. В связи с чем, эмоциональная дестабилизация, которая может усиливаться при недостаточности родительского опыта, выступает зоной риска. Своеобразным компенсирующим фактором в этом случае выступает установка на максимальное эмоциональное сближение с ребенком, однако, у части матерей, вероятно, происходит дистанцирование не только от мужа, но и от ребенка, через проявление строгости к нему. Возможно последнее как раз и выступает одним из способов контроля своего самочувствия через управление состоянием и поведением ребенка. В этом случае, перенос фокуса внимания матери с эмоциональной сферы на поведенческую также представляет опасность, поскольку может затруднить формирование привязанности как основы гармоничного развития детско-родительских отношений и необходимого условия психоэмоционального развития ребенка в этот период. Оптимистичным результатом является то, что любовь, ласка, теплота, испытываемые женщинами до рождения ребенка, сохраняются и после его появления на свет.

Поведенческий компонент родительских установок, в отличие от эмоционального, оказался достаточно согласованным, ожидаемо проявив динамику в ориентации женщин на активное освоение воспитательных функций после рождения ребенка. Важным достижением этого этапа также можно считать понижение уровня притязаний в самооценке себя как опытного родителя, видимо, внутреннее противоречие через требовательность к тому, что нужно все уметь, было преодолено собственно в процессе приобретения необходимого и ранее отсутствующего опыта. Вероятно, в силу возраста ребенка, нами не было обнаружено признаков излишней концентрации на нем, поскольку поведение младенца 3–5 мес. довольно предсказуемо и управляемо. Об этом косвенно может свидетельствовать смещение активности и самой женщины: освоившись в роли матери, она начинает расширять ролевой репертуар, добавляя в него действия, не связанные с материнством. Полагаем, внутренний конфликт между тем, что нужно «уметь ставить детей на первое место» и «можно жить для себя», разрешается гибкостью поведения самой матери и выбором ею приоритетов в конкретных случаях и обстоятельствах жизни. Зоной риска в этом случае выступает невозможность удовлетворения потребностей женщины

в связи с высоким уровнем усталости, который после появления ребенка имеет тенденцию к возрастанию.

Опираясь на результаты изучения родительских установок в их динамике через изменение отношения к материнству, себе и ребенку до и после его рождения, можно сделать следующие выводы:

1. Благодаря лонгитюдному характеру исследования выявлены изменения во всех компонентах родительских установок у матерей первенцев — когнитивном, эмоциональном, поведенческом, позволяя выделить зоны риска и ресурсные области на этапе раннего родительства.

2. Динамика когнитивного компонента родительских установок проявляется в изменении у женщин оценки временной перспективы жизни и себя в ней, соединяя образы прошлого и будущего при доминировании настоящего. Происходит формирование материнской самооценки при переоценке структуры, качества, ресурсов и ограничений супружеских, детско-родительских и родственных отношений.

3. Наибольшая динамика у женщин происходит в эмоциональной сфере, меняя их состояние до и после появления ребенка с позитивного на амбивалентное. Постепенно дифференцируется отношение к ребенку и себе как матери, вызывая эмоциональный дисбаланс в связи с отсутствием родительского опыта при высоких ожиданиях и требованиях в этой сфере.

4. Поведение женщин в семье после рождения ребенка преимущественно направлено на приобретение необходимого опыта, освоение функций и выработку стратегий воспитания. Постепенно возобновляется активность женщин за пределами семьи, требуя от них гибкости при сочетании разных ролей, доминирующей среди которых на этом этапе становится материнская.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, постепенно становясь неотъемлемой частью жизни женщины, материнство помимо ориентации на решение конкретных воспитательных задач, способствует перестройке всей системы семейных отношений, образа жизни и себя. Поскольку установки, в данном случае родительские, в качестве важного признака содержат высокую долю вероятности проявления в реальном поведении при возникновении соответствующей потребности, в зоне ближайшего развития для самой матери остаются способы контроля и управления собственным эмоциональным состоянием, в том числе в супружеских отношениях. В связи с чем рекомендуемыми для женщин на этапе раннего материнства, а также подготовки к рождению ребенка выступают мероприятия, направленные на формирование соответствующих регулятивных и коммуникативных компетенций, способных повысить уровень не только личного, но и семейного благополучия молодых родителей как в настоящем, так и будущем.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ № FZEW-2020-0005.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Funding source. The study is supported by Ministry of Higher Education and Science RF FZEW-2020-0005

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архиреева Т.В. Методика измерения родительских установок и реакций // Вопросы психологии. 2002. № 5. С. 144–153.
2. Билецкая М.П., Маликова Т.В. Семейная психология и семейная психотерапия. Ч. 1: Перинатальный период развития (учебно-методическое пособие). Санкт-Петербург: СПб ГПМА, 2008.
3. Борисова С.Н., Седельникова Ю.Р. Соотношение ценности материнства и психологической готовности к материнству с основными жизненными мотивами и ценностями у молодых женщин-студенток // Вестник ПГГПУ. Сер. 1. Психологические и педагогические науки. 2018. № 1. С. 119–129.
4. Боуэн М. Теория семейных систем Мюррея Боуэна: Основные понятия, методы и клиническая практика / под ред. К. Бейкер, А.Я. Варга; пер. Мирер А.И., Драбкина Т., Дайчик Е., и др. Москва: Когито-Центр, 2015. 496 с.
5. Добряков И.В. Перинатальная психология. Санкт-Петербург: Питер, 2015. 370 с.
6. Жупиева Е.И. Особенности психологической готовности к материнству студенток // Сибирский психологический журнал. 2015. № 56. С. 100–108. DOI: 10.17223/17267080/56/8
7. Змиевская А.А. Взаимосвязь субъективной картины жизненного пути женщины и нормативных аспектов деторождения // Материалы XXXIII Международной научно-практической конференции: «Современные проблемы гуманитарных и естественных наук». Москва, 2015. С. 286–293.

8. Куликов Л.В., Маленова А.Ю., Потапова Ю.В. Субъективная картина материнства в российских и зарубежных исследованиях // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2020. № 4. С. 135–167.
9. Лидерс А.Г. Психологическое обследование семьи: учебное пособие-практикум. 2 изд. Москва: Академия, 2007. 432 с.
10. Лисецкий К.С., Стороженкова Н.И. Психологическая готовность к материнству // Научные вести. 2018. № 2. С. 37–48.
11. Макаренцева А.О. Динамика вступления в материнство в современной России // Мир России. 2022. Т. 31, № 1. С. 162–182. DOI: 10.17323/1811-038X-2022-31-1-162-182
12. Маленова А.Ю. Гендерные особенности репродуктивных установок в школьном возрасте // Интериал. 2018. № 1. С. 132–141.
13. Маленова А.Ю. Экспресс-диагностика родительских установок учащейся молодежи // Герценовские чтения: психологические исследования в образовании. 2021. № 4. С. 378–385. DOI: 10.33910/herzenpsyconf-2021-4-47
14. Поливанова К.Н. Современное родительство как предмет исследования // Психологическая наука и образование psyedu.ru. 2015. Т. 7, № 3. С. 1–11. DOI: 10.17759/psyedu.2015070301
15. Попова Л.А., Шишкина М.А. Брачно-семейные и репродуктивные установки современной молодежи // Проблемы развития территории. 2016. № 5. С. 57–71.
16. Сульдяйкина Н.В. Отношение женщин к позднему деторождению и материнству // Огарёв-Online. 2017. № 5. С. 1–6.
17. Шаповаленко И.В. Современное родительство: новые исследовательские подходы // Современная зарубежная психология. 2022. Т. 11, № 1. С. 58–67. DOI: 10.17759/jmfp.2022110106
18. Эйдемиллер Э.Г., Добряков И.В., Никольская И.М. Семейный диагноз и семейная психотерапия. Учебное пособие для врачей и психологов. Санкт-Петербург: Речь, 2006. 352 с.

REFERENCES

1. Arkhireeva TV. Metodika izmereniya roditel'skikh ustanovok i reaktsii. *Voprosy Psychologii*. 2002;(5):144–153. (In Russ.)
2. Biletskaya MP, Malikova TV. *Semeinaya psikhologiya i semeinaya psikhoterapiya. Ch 1: Perinatal'nyi period razvitiya (uchebno-metodicheskoe posobie)*. Saint Petersburg: SPb GPMA, 2008. (In Russ.)
3. Borisova SN, Sedelnikova YuR. The ratio of the value of motherhood and the psychological readiness to motherhood with major life motives and values in young female students. *Vestnik PGGPU. Ser. 1. Psikhologicheskie i pedagogicheskie nauki*. 2018;(1):119–129. (In Russ.)
4. Bouehn M. *Teoriya semeinykh sistem Myurreya Bouehna: Osnovnye ponyatiya, metody i klinicheskaya praktika*. K. Beiker, A.Ya. Varga, editors; transl. by A.I. Mirer, T. Drabkina, E. Daichik, et al. Moscow: Kogito-Tsentr, 2015. 496 p. (In Russ.)
5. Dobryakov IV. *Perinatal'naya psikhologiya*. Saint Petersburg: Piter, 2015. 370 p. (In Russ.)
6. Zhupieva EI. Peculiarities psychological readiness to maternity among female students. *Siberian Journal of Psychology*. 2015;(56):100–108. (In Russ.) DOI: 10.17223/17267080/56/8
7. Zmievskaya AA. Vzaimosvyaz' sub»ektivnoi kartiny zhiznennogo puti zhenshchiny i normativnykh aspektov detorozhdeniya. Proceeding of the XXXIII International Science and Practice Conferences "*Sovremennye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*". Moscow, 2015. P. 286–293. (In Russ.)
8. Kulikov LV, Malyonova AYu, Potapova YuV. Subjective picture of motherhood in Russian and foreign studies. *The Moscow University Herald. Ser. 14. Psychology*. 2020;(4):135–167. (In Russ.)
9. Liders AG. *Psikhologicheskoe obsledovanie sem'i: uchebnoe posobie-praktikum. 2nd edition*. Moscow: Akademiya 2007. 432 p. (In Russ.)
10. Lisetzky KS, Storozhenkova NI. Psychological readiness for motherhood. *Nauchnye vesti*. 2018;(2):37–48. (In Russ.)
11. Makarentseva AO. The dynamics of motherhood entry in modern Russia. *Universe of Russia*. 2022;31(1): 162–182. (In Russ.) DOI: 10.17323/1811-038X-2022-31-1-162-182
12. Malenova AYu. Gendernye osobennosti reproduktivnykh ustanovok v shkol'nom vozraste. *Interial*. 2018;(1):132–141. (In Russ.)
13. Malenova AYu. Express assessment of students' parental attitudes. *The Herzen University Studies: Psychology in Education*. 2021;(4):378–385. (In Russ.) DOI: 10.33910/herzenpsyconf-2021-4-47
14. Polivanova KN. Parenting and parenthoodas research domains. *Psychological Science and Education psyedu.ru*. 2015;7(3):1–11. (In Russ.) DOI: 10.17759/psyedu.2015070301
15. Popova LA, Shishkina MA. Marriage and family and reproductive attitudes of today's young people. *Problems of territory's development*. 2016;(5):57–71. (In Russ.)
16. Sul'dyaikina NV. Otnoshenie zhenshchin k pozdnemu detorozhdeniyu i materinstvu. *Ogarev-Online*. 2017;(5):1–6. (In Russ.)

17. Shapovalenko IV. Modern parenthood: new research approaches. *Journal of Modern Foreign Psychology*. 2022;11(1):58–67. (In Russ.) DOI: 10.17759/jmfp.2022110106

18. Ehidemiller EhG, Dobryakov IV, Nikol'skaya IM. *Semeinyi diagnoz i semeinaya psikhoterapiya. Uchebnoe posobie dlya vrachei i psikhologov*. Saint Petersburg: Rech', 2006. 352 p. (In Russ.)

◆ Информация об авторе

Арина Юрьевна Маленова — канд. психол. наук, ст. научн. сотр., Костромской государственный университет, Кострома, Россия; доцент кафедры общей и социальной психологии, Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, Омск, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5778-0739. E-mail: malyonova@mail.ru

◆ Information about the author

Arina Yu. Malenova — Cand. Sci. (Psychological), Senior Research Associate, Kostroma State University, Kostroma, Russia; Associate Professor, Department of General and Social Psychology, Dostoevsky Omsk State University, Omsk, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5778-0739. E-mail: malyonova@mail.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через онлайн-формы http://gpma.ru/science/pediatr/, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@eco-vector.com или скачать по адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr/about/submissions#onlineSubmissions).

Экспертное заключение должно содержать:

1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь

с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует присланные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (http://www.icmje.org/recommendations/), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы http://gpma.ru/science/pediatr, http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» – «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

• **Авторы**. При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN http://ru.translit.ru/?account=bgn.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Matherials 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 medisin-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 стилевого 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. Moderm 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 golovnogo 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. Prognozirovanie 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. Сайт журнала: https://journals.eco-vector.com/pediatr, http://pediatr.gpma.ru.