



Pediatrian (St. Petersburg)

Том (Volume) 13
Выпуск (Issue) 5
2022

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

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

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



Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

V.A. 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. Imanitov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

eISSN 2587-6252

Key title: *Pediatr (Saint Petersburg)*

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

Выходит 6 раз в год

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

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

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

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

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

Издатель, учредитель:

ООО «Эко-Вектор»

Щепин Е.В. (генеральный директор)

Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)

Смирнова И.В. (корректор)

Еленин В.А. (верстка)

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

Address for correspondence:

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

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 19,5.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург,

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

Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 2-9714-1v.

Подписано в печать 28.10.2022

Выход в свет 29.12.2022

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

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

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

М.Д. Дидур — доктор медицинских наук, проф., врио директора. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

А.С. Симакходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова,
Д.О. Иванов, О.Л. Красногорская*

Факторы риска смерти новорожденных после оперативных
вмешательств в раннем неонатальном периоде 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. Неведов, Г.В. Тофильников,
Ю.Г. Змитриченко, Ю.С. Крылова, М.З. Догондзе,
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. Глаголева, А.И. Будко, О.И. Тимаева,
М.Ю. Копеева, 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. Конева*

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 гипергаммониемия новорожденных:
клинические проявления и влияние на нервно-психическое
развитие детей на первом году жизни 61

◆ ОБЗОРЫ

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

Поиск новых терапевтических 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. Конева,
М.Ю. Копеева, 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

◆ 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

◆ 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 ¹⁷⁷lutecium 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

◆ 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. Барина, 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. Лаптев,
Л.М. Леина, И.Р. Мильявская, Е.П. Федотова,
Е.С. Большакова*

Пигментная ксеродерма: обзор литературы
и клинический случай 129

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

А.Ю. Маленова

Динамика родительских установок женщин до и после
рождения первого ребенка 141

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 151

◆ CLINICAL OBSERVATION

*D.O. Ivanov, A.N. Tait, 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. Bushtyeva, 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

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

Arina Yu. Malenova

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

◆ INFORMATION

Rules for authors 151



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1355-21>

Research Article

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

© Vitaly F. Bezhenar¹, Lidiia A. Ivanova², Dmitry O. Ivanov³, Olga L. Krasnogorskaya³

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

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1355-21>

Научная статья

ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

© В.Ф. Беженарь¹, Л.А. Иванова², Д.О. Иванов³, О.Л. Красногорская³

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 абортa 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 исследование 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

BACKGROUND

Modern surgery in the early neonatal period has undergone significant changes in recent years. Thanks to the development of antenatal diagnostics, most congenital malformations (CMs) can now be detected even before birth. The preferred technique is currently a radical one-stage correction of developmental anomalies; however, there is also no unequivocal rejection of the staged correction of congenital defects, such as congenital heart defects [19]. The preferred approach includes minimally invasive and endosurgical interventions. Endosurgical interventions allow for the correction of CMs with minimal risk to the patient's health. However, this type of surgery is far from being possible in any hospital because the surgeon must know the anatomical and physiological characteristics of newborns, have experience in the treatment of newborns including premature ones, and master endosurgical techniques [9, 18].

Congenital heart disease is one of the most significant causes of neonatal mortality. This is partly associated with the need for surgical treatment in the first days of life, which became possible with the improvement of cardiac surgery. In recent years, noteworthy results have been achieved in the field of surgical technique, perfusion, anesthesia, and nursing of infants, especially due to the individualization approach in each case. The authors noted that the risk of cardiac surgery in the neonatal period sharply increased in the presence of other factors, such as low gestational age and low body weight [23]; however, other risk factors are currently under-investigated.

CMs and central nervous system tumors are reasons for surgical interventions in the early neonatal period. In the case of CMs of the central nervous system, mortality in the neonatal period is low; however, it reached 20% after the removal of intracranial tumors, which is most often associated with severe malignancy [14].

Many studies have focused on the issues of reducing postoperative mortality in the neonatal period; however, most of them focused on discussing the correctness and timeliness of diagnostics and formulating indications for surgical treatment [4, 6, 8, 9, 16, 22], surgical treatment methods [1, 9, 10, 20], surgery timing [19, 24], and postoperative management methods [17].

Recently, the number of children requiring surgical treatment of necrotizing enterocolitis, the so-called disease of preterm survivors, has been increasing [21, 29]. The main risk factor for the development of this condition is a low birthweight

(up to 1000 g). Since 2012, after the transition to the new live birth criteria¹, along with a gradual decrease in mortality from respiratory distress syndrome, the number of children with necrotizing enterocolitis is growing simultaneously [21, 34, 45]. According to some authors, the mortality rate from this disease ranges from 50% to 100% [2, 18, 32]. Such a high mortality rate is due to the severity and extent of the pathological process and postoperative complications [13, 16, 18]. In addition, complications and causes of postoperative death of children such as acute renal failure, which is caused by dehydration, asphyxia, sepsis, and disseminated intravascular coagulation syndrome, are described [13, 19, 49].

Thus, the analysis of literature data on postoperative neonatal deaths showed that recent research focuses on the search for modern methods and approaches to surgical treatment and improvement of diagnostic methods; however, other prognostic markers (anamnestic, clinical, and instrumental) are studied enough.

This study aimed to determine the risk factors for infant death in the neonatal period after surgical interventions performed in the early neonatal period.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study analyzed data from the medical records of children treated at the Perinatal Center of the St. Petersburg State Pediatric Medical University (a third-level obstetric institution) between 2013 and 2020. The “deceased” group included 77 newborns that underwent surgery in the early neonatal period (first 168 h of extrauterine life) and died within the first 28 days of life. The “survived” group included 287 children who underwent surgery in the perinatal period and survived 28 days. The study groups were comparable in terms of the indications for surgical treatment, which were conditionally divided into three groups (Table 1):

CMs: This included disorders occurring during the neonatal period (hemodynamically significant persistence of fetal communications, pneumothorax, and need for surgical treatment of necrotizing enterocolitis) [27].

Congenital and acquired metabolic disorders: The main indications for surgical treatment in both groups were CMs (Table 2). The percentage

¹ Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated December 27, 2011 No. 1687n “On medical criteria for birth, the form of a birth document and the procedure for issuing it.”

Table 1 / Таблица 1

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

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Congenital malformations / Врожденные пороки развития	61 (79.2%)	238 (82.9%)	$\chi^2 = 0.67, p = 0.416$
of which were diagnosed prenatally / из них диагностированы пренатально	40 (65.6%)	215 (90.3%)	$\chi^2 = 24.75, p = 0.000$
Conditions arising in the neonatal period / Состояния, возникшие в период новорожденности	13 (17.1%)	48 (16.7%)	$\chi^2 = 0.05, p = 0.823$
Metabolic disorders / Нарушения обмена веществ	3 (3.7%)	1 (0.4%)	$\chi^2 = 1.67, p = 0.190$

Table 2 / Таблица 2

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

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Congenital malformations cardio-vascular system / Пороки развития сердечно-сосудистой системы	36 (59.0%)	40 (16.8%)	$\chi^2 = 46.22, p = 0.000$
Congenital malformations central nervous system / Пороки развития центральной нервной системы	—	57 (24.0%)	—
Congenital malformations gastrointestinal tract / Пороки развития желудочно-кишечного тракта	1 (1.6%)	51 (21.4%)	$\chi^2 = 22.24, p = 0.000$
Diaphragmatic hernia / Диафрагмальная грыжа	2 (3.3%)	25 (10.5%)	$\chi^2 = 3.03, p = 0.08$
Neoplasms / Новообразования	1 (1.64%)	22 (9.2%)	$\chi^2 = 5.22, p = 0.022$
Multiple malformations / Множественные пороки развития	20 (32.8%)	6 (2.5%)	$\chi^2 = 56.53, p = 0.000$
Number of operations (max–min) / Количество операций (max–min)	2.065 ± 1.681 (1–11)	1.692 ± 1.144 (1–7)	$p = 0.024$

of CMs detected prenatally was statistically significantly lower in the main group than in the control group, which became one of the risk factors for infant death in the first month of life, despite surgical interventions. This can be associated with the transfer of newborns to a specialized hospital, need for treatment, etc.

Among the CMs of the gastrointestinal tract, duodenal atresia was registered in the main group, and atresia of the esophagus, duodenum, large and small intestines, and anus was diagnosed in the control group. Cardiovascular defects were represented by congenital heart defects, coarctation of the aorta, and aneurysm of the vein of Galen in both study groups. The neoplasm group included pathological formations of various localizations (abdominal cavity, chest cavity, small pelvis, cranial ca-

vity, external localization, and including teratoma). In the main group, surgical treatment of hemangioma was performed, and in the control group, surgical treatment of sacrococcygeal teratomas, ovary formations, femoral and parietal regions, face, abdominal cavity, cranial cavity, and the retroperitoneal space. No surgical interventions for CMs of the central nervous system were performed in the main group. In the control group, hydrocephalus, rachischisis (myelocoele, meningomyelocoele, and meningomyelocoele), cranioschisis (occipital meningocele, encephalocele, encephalomeningocele, and cranio-vertebral meningocele), Arnold–Chiari syndrome, and subependymal cyst of the cerebral ventricle were registered. The number of surgeries during the first 7 days of life was statistically significantly higher in the main group than in the control group.

Thus, multiple CMs and CMs of the cardiovascular system were diagnosed statistically significantly more often in the main group, while all other groups of CMs were diagnosed more often in the control group.

STUDY RESULTS

The sex ratios in the main and control groups (boys/girls) were 57/43% and 60/40%, respectively, and the difference was statistically insignificant ($p = 0.604$). No statistically significant differences were noted in the age and social status of mothers in the main and control groups, that is, they were comparable according to these indicators (Table 3).

The distribution of mothers by blood groups I, II, III, and IV was not statistically significantly different, with 34.2%, 39.5%, 18.6%, and 7.6% and 37.5%, 34.4%, 25%, and 3.1%% in the main and control groups, respectively. The ratio of mothers with a negative Rh factor in both groups was almost equal to 14 (18.2%) and 54 (18.8%), which was statistically not significant.

Chronic nicotine intoxication, hypertension, arterial hypertension, and chronic serum hepatitis B and C were noted statistically significantly more often in mothers of deceased newborns (Table 4). Urinary system pathologies in the main and control groups included CMs (polycystic kidney disease and kidney duplication), urolithiasis and cystitis and were statistically significantly more often detected in the deceased group, whereas no statistically significant differences were found in the frequency of chronic pyelonephritis in the study groups. In both groups, liver and gastrointestinal

tract diseases included liver steatosis, cholelithiasis, calculous cholecystitis, chronic gastritis, and duodenal ulcer, and no statistically significant differences were noted. In the study groups, thrombocytopenia and thrombocytopathy, vision pathologies (mild to severe myopia and retinal angiopathy), varicose veins, chronic tonsillitis, respiratory system pathologies (chronic pharyngitis and bronchitis, bronchial asthma, and injuries in history), anemia, grade 1 and 2 obesity, injuries (fractures of the pelvis, coccyx, and long tubular bones, knee ligament rupture, closed craniocerebral injury, and cerebral concussion), skin diseases (vitiligo, psoriasis, atypical dermatitis, and neurodermatitis), hypercoagulability, hereditary thrombophilia, antiphospholipid syndrome, and diabetes mellitus were registered with equal frequency, and no statistically significant differences were noted.

Thus, the mothers of deceased newborns statistically significantly more often had chronic nicotine intoxication, urinary system and thyroid gland pathologies, and chronic serum hepatitis B and C.

Uterine fibroids, infertility (primary and secondary), congenital malformations of the genitals, endometriosis, ovarian tumors, chronic inflammation of pelvic organs (salpingoophoritis and endometritis), chronic urogenital infection (ureaplasmosis and chlamydia), menstrual disorders, and surgical treatment of gynecological diseases were detected in the study groups with equal frequency. Cervical ectropion and chronic inflammation of lower genital tract organs (vaginitis and bacterial vaginosis) were statistically significantly more common in mothers of deceased newborns (Table 5).

Table 3 / Таблица 3

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

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие ($n = 77$)	Survived / Выжившие ($n = 287$)	Statistical significance / Статистическая значимость
Registered marriage / Зарегистрированный брак	62 (80.5%)	247 (86.1%)	$\chi^2 = 0.14, p = 0.86$
Official place of work / Официальное место работы	51 (66.2%)	179 (62.4%)	$\chi^2 = 0.54, p = 0.46$
The level of education / Уровень образования			
• initial / начальное	6 (7.8%)	8 (2.8%)	$\chi^2 = 4.75, p = 0.09$
• average / среднее	31 (40.3%)	183 (63.8%)	
• high / высшее	40 (51.9%)	96 (33.4%)	
Pregnancy record / Учет по беременности	76 (98.7%)	283 (98.6%)	$\chi^2 = 0.07, p = 0.92$
Mother's age, years (max–min) / Возраст матери, лет (max–min)	30.76 ± 5.866 (17–41)	29.85 ± 5.769 (16–53)	$p = 0.255$

Table 4 / Таблица 4

Somatic morbidity of mothers of newborns of the studied groups

Соматическая заболеваемость матерей новорожденных исследуемых групп

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Chronic nicotine intoxication / Хроническая никотиновая интоксикация	9 (11.7%)	7 (2.4%)	$\chi^2 = 6.25, p = 0.016$
Essential hypertension and arterial hypertension / Гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия	13 (16.9%)	19 (6.6%)	$\chi^2 = 4.52, p = 0.033$
Chronic serum hepatitis B and C / Хронические сывороточные гепатиты В и С	7 (9.1%)	7 (0.7%)	$\chi^2 = 7.04, p = 0.010$
Chronic pyelonephritis / Хронический пиелонефрит	10 (13.0%)	21 (6.5%)	$\chi^2 = 1.56, p = 0.211$
Pathology of the urinary system / Патология мочевыводящей системы	14 (18.2%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 5.85, p = 0.016$
Pathology of the gastrointestinal tract and liver / Патология желудочно-кишечного тракта и печени	18 (23.4%)	42 (13.0%)	$\chi^2 = 2.83, p = 0.092$
Chronic tonsillitis / Хронический тонзиллит	5 (6.5%)	16 (5.6%)	$\chi^2 = 0.05, p = 0.816$
Pathology of the respiratory system / Патология дыхательной системы	3 (3.9%)	7 (2.4%)	$\chi^2 = 0.11, p = 0.745$
Injuries / Перенесенные травмы	5 (6.5%)	4 (1.4%)	$\chi^2 = 2.91, p = 0.088$
Varicose disease / Варикозная болезнь	5 (6.5%)	33 (11.5%)	$\chi^2 = 1.08, p = 0.284$
Vision pathology / Патология зрения	14 (18.2%)	33 (11.5%)	$\chi^2 = 1.48, p = 0.223$
Anemia / Анемия	1 (1.3%)	2 (0.70%)	$\chi^2 = 0.25, p = 0.621$
Obesity / Ожирение			
• first degree / первой степени	4 (5.2%)	7 (2.4%)	$\chi^2 = 0.92, p = 0.646$
• second degree / второй степени	3 (3.9%)	7 (2.4%)	
Pathology of the thyroid gland / Патология щитовидной железы	16 (20.8%)	21 (7.7%)	$\chi^2 = 7.59, p = 0.007$
Diabetes mellitus / Сахарный диабет	–	1 (0.4%)	–
Hypercoagulation, APS, hereditary thrombophilia / Гиперкоагуляция, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия	3 (3.9%)	7 (2.4%)	$\chi^2 = 0.11, p = 0.745$
Thrombocytopenia, thrombocytopenia / Тромбоцитопения, тромбоцитопатия	3 (3.9%)	7 (2.4%)	$\chi^2 = 0.75, p = 0.387$
Skin diseases / Заболевания кожи	3 (3.9%)	4 (1.4%)	$\chi^2 = 0.52, p = 0.482$

The number of pregnancies and childbirths, history of miscarriages, missed miscarriages, and ectopic pregnancies, abortions in primiparas, preterm births, and perinatal losses in the study groups were registered equally frequently. Two or more abortions in multiparous women, history of placental insufficiency in a previous pregnancy, and previous delivery by cesarean section were statistically significantly more common in mothers of deceased newborns (Table 6).

Pregnancy as a result of assisted reproductive technologies, namely, in vitro fertilization and in-

tracytoplasmic sperm injection, infectious lesions of the genital tract caused by *Trichomonas vaginalis* and *Chlamydia trachomatis*, mycoplasma and ureaplasma infections, presence of opportunistic microflora in the cervical canal, gestational diabetes mellitus, moderate and severe preeclampsia, cholestatic hepatitis, thrombocytopenia, isthmic-cervical insufficiency (including its correction with the installation of an obstetric unloading pessary), placenta previa, premature detachment of a normally located placenta were noted with an equal frequency in the study groups. Threatened abortion

Table 5 / Таблица 5

Gynecological morbidity of mothers of newborns of the studied groups

Гинекологическая заболеваемость матерей новорожденных исследуемых групп

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Uterine fibroids / Миома матки	3 (3.9%)	7 (2.4%)	$\chi^2 = 0.09, p = 0.771$
Primary infertility / Бесплодие первичное	3 (3.9%)	21 (7.7%)	$\chi^2 = 1.72, p = 0.199$
Secondary infertility / Бесплодие вторичное	4 (5.2%)	13 (4.5%)	$\chi^2 = 0.01, p = 0.973$
Congenital malformations of the genitals / Врожденные пороки развития полового аппарата	1 (1.3%)	—	—
Menstrual irregularities / Нарушения менструального цикла	3 (3.9%)	—	—
Endometriosis / Эндометриоз	1 (1.3%)	—	—
Ovarian tumors / Опухоли яичника	1 (1.3%)	—	—
Chronic inflammatory of the pelvic organs / Хронический воспалительный процесс органов малого таза	5 (6.5%)	4 (1.4%)	$\chi^2 = 2.81, p = 0.094$
Chronic inflammation of the organs of the lower floor of the genital tract / Хроническое воспаление органов нижнего этажа полового тракта	8 (10.4%)	4 (1.4%)	$\chi^2 = 8.22, p = 0.005$
Ectopia of the cervix / Эктопия шейки матки	8 (10.4%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 10.48, p = 0.001$
Ureaplasmosis / Уреаплазмоз	5 (6.5%)	—	—
Chlamydial infection / Хламидиоз	3 (3.9%)	—	—
Transferred operations / Операции в анамнезе	3 (3.9%)	—	—

Table 6 / Таблица 6

Features of the obstetric anamnesis of mothers of newborns of the studied groups

Особенности акушерского анамнеза матерей новорожденных исследуемых групп

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Pregnancy by account (max–min) / Беременность по счету	2.747 ± 2.075 (1–11)	2.389 ± 1.56 (1–9)	$p = 0.109$
Childbirth by account (max–min) / Роды по счету	1.845 ± 1.023 (1–6)	1.789 ± 0.946 (1–5)	$p = 0.662$
Miscarriages / Выкидыши, замершие беременности	7 (9.1 %)	30 (10.5 %)	$\chi^2 = 9.67, p = 0.085$
Miscarriages (number) / Выкидыши, замершие беременности (количество)	0.239 ± 0.917	0.122 ± 0.388	$p = 0.101$
A history of abortion in a nulliparous / Аборт в анамнезе у первородящей	3 (3.9%)	12 (4.2%)	$\chi^2 = 0.00, p = 0.978$
Two or more abortions in a multiparous / Два и более аборт у повторнородящей	14 (18.2%)	18 (6.3%)	$\chi^2 = 8.37, p = 0.004$
Placental insufficiency / Плацентарная недостаточность	2 (2.6%)	—	—
Ectopic pregnancy / Эктопическая беременность	1 (1.3%)	8 (2.5%)	$\chi^2 = 0.34, p = 0.558$
Caesarean section / Кесарево сечение	6 (7.8%)	5 (1.7%)	$\chi^2 = 5.62, p = 0.017$
Preterm birth / Преждевременные роды	2 (2.6%)	9 (3.1%)	$\chi^2 = 0.03, p = 0.860$
Perinatal losses / Перинатальные потери	1 (1.3%)	—	—

(both single, double, and multiple), acute respiratory viral infections during pregnancy, exacerbations of chronic infectious diseases, inflammatory diseases of the lower genital tract, early toxicosis, carriage of *Cytomegalovirus* and *Herpes simplex* types 1 and 2, asymptomatic bacteriuria, and anemia of pregnancy were registered statistically significantly more often in mothers of deceased newborns (Table 7).

Ultrasound data during pregnancy were analyzed. Diagnosed pathological conditions and structural aspects of the placenta are presented in Table 8.

The rates of increased thickness of the collar space, a single umbilical artery, and prenatally diagnosed fetal edema were not statistically significantly different. In the deceased group, the pathological conditions of the placental complex, namely, chronic placental insufficiency, circulatory failure (stages IA and B, II, and III), fetal hypotrophy, oligohydramnios, and polyhydramnios, were diagnosed statistically significantly more often.

As regards the characteristics of delivery (Table 9), the duration of stages 1, 2, and 3 of labor, frequency of amniotomy, and perineotomy were not statistically significantly different in the groups. In the group of deceased newborns, vaginal delivery was statistically significantly more common. Operative vaginal delivery was not used in the study groups.

Amniotic fluid discharges were analyzed. The duration from rupture to delivery and childbirth with a whole fetal bladder was not statistically significantly different. In the survived group, the normal color of the amniotic fluid was statistically significantly more common, whereas meconium-stained and blood-tinged amniotic fluid were statistically significantly more common in the main group. Moreover, the diagnosis of intrauterine fetal hypoxia during childbirth was established in the study groups with approximately equal frequency, and no statistically significant differences were detected. In the deceased group, deliveries were statistically significantly more frequent with breech presentation.

No statistically significant differences in the gestational age, weight and height of newborns, and weight and height of full-term newborns were noted. The 1-min and 5-min Apgar scores were statistically significantly lower in the deceased group (Table 10).

In the analysis of the histological structure of the placenta, stage 3 ascending infection and chlamydial choriodecidualitis were statistically significantly more common in the deceased group. Meanwhile,

hematogenous infection (mycoplasma, herpetic, and RNA-viral) and placental insufficiency, both chronic and acute, were not statistically significant different between the groups (Table 11).

Thus, the unfavorable prognostic risk factors for neonatal death after surgery performed in the early neonatal period are as follows:

- Multiple CMs and congenital heart diseases in the child
- Lack of prenatal diagnosis of the malformation
- Chronic nicotine intoxication, hypertension and arterial hypertension, chronic serum hepatitis B and C, urinary system and thyroid gland pathologies, cervical ectropion, chronic inflammation of the lower genital tract organs (vaginitis and bacterial vaginosis), two or more abortions in multiparous women, history of placental insufficiency in a previous pregnancy, previous delivery by cesarean section
- Threatened abortion (both single, double, and multiple), acute respiratory viral infections during pregnancy, exacerbations of chronic infectious diseases, inflammatory diseases of the lower genital tract, early toxicosis, carriage of *Cytomegalovirus* and *Herpes simplex* types 1 and 2, asymptomatic bacteriuria, and anemia in the current pregnancy
- Circulatory inefficiency, small-for-gestational-age fetus, abnormal amniotic fluid volume diagnosed by ultrasound in the third trimester of pregnancy
- Breech presentation of the fetus and meconium staining of amniotic fluid
- Stage 3 ascending infection of the placenta and chlamydial choriodecidualitis

DISCUSSION OF RESULTS

Modern surgery in the early neonatal period has undergone significant changes in recent years. Thanks to the development of prenatal diagnostics, most CMs can now be detected even before birth. According to Appendix No. 1 of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1130n², "If, according to the conclusion of a case conference, surgical correction of fetal malformations in the neonatal period is possible, pregnant women are referred for delivery to obstetric hospitals that have departments (wards) of resuscitation and intensive care for newborns and the possibility of providing medical care in Pediatric Surgery." A similar procedure for providing medical care in prenatal diagnostics of CMs allows for performing timely surgical treatment to reduce postoperative losses.

² Order of the Ministry of Health of Russia dated October 20, 2020 No. 1130n "On approval of the procedure for providing medical care in the field of obstetrics and gynecology."

Table 7 / Таблица 7

Features of the course of pregnancy in the study groups

Особенности течения беременности в исследуемых группах

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Pregnancy as a result of ART / Беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий			
• IVF / экстракорпоральное оплодотворение	10 (13.0%)	38 (13.2%)	$\chi^2 = 0.01, p = 0.914$
• ICSI / интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида	—	4 (1.4 %)	—
Early toxicosis / Ранний токсикоз	4 (5.2%)	—	—
Inflammatory diseases of the lower genital tract / Воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта	16 (20.8%)	5 (1.8%)	$\chi^2 = 18.51, p = 0.000$
Trichomoniasis / Трихомониаз	1 (1.3%)	—	—
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 (1.3%)	—	—
<i>Cytomegalovirus</i>	7 (9.1%)	—	—
<i>Herpes simplex</i> 1, 2	3 (3.9%)	—	—
<i>Mycoplasma</i> / <i>Ureaplasma</i>	3 (3.9%)	—	—
Genital opportunistic microflora / Условно-патогенная микрофлора	3 (3.9%)	—	—
Threat of abortion / Угроза прерывания беременности			
• single / однократная	12 (15.6%)	4 (1.4%)	$\chi^2 = 45.87, p = 0.000$
• double / двукратная	6 (7.8%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 20.50, p = 0.000$
• multiple / многократная	8 (10.4%)	—	—
Gestational diabetes mellitus / Гестационный сахарный диабет	10 (13.0%)	15 (5.2%)	$\chi^2 = 3.46, p = 0.068$
Isthmic-cervical insufficiency / Истмико-цервикальная недостаточность	2 (2.6%)	12 (4.2%)	$\chi^2 = 0.26, p = 0.611$
Obstetric unloading pessary / Акушерский разгружающий пессарий	1 (1.3%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 0.13, p = 0.72$
Moderate preeclampsia / Умеренная преэклампсия	3 (3.9%)	28 (9.8%)	$\chi^2 = 2.71, p = 0.174$
Severe preeclampsia / Тяжелая преэклампсия	7 (9.1%)	10 (3.5%)	$\chi^2 = 2.23, p = 0.142$
Cholestatic hepatitis / Холестатический гепатоз	4 (5.2%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 3.95, p = 0.05$
Thrombocytopenia / Тромбоцитопения	1 (1.3%)	—	—
SARS during pregnancy / Острая респираторная вирусная инфекция во время беременности	16 (20.8%)	3 (1.1%)	$\chi^2 = 25.39, p = 0.000$
Exacerbations of chronic infections / Обострения хронических инфекций	7 (9.1%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 7.19, p = 0.007$
Asymptomatic bacteriuria / Бессимптомная бактериурия	4 (5.2%)	—	—
Placenta previa / Предлежание плаценты	7 (9.1%)	15 (5.2%)	$\chi^2 = 0.83, p = 0.370$
Premature detachment of a normally located placenta / Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	9 (11.7%)	24 (8.4%)	$\chi^2 = 0.42, p = 0.522$
Anemia in pregnancy / Анемия беременных			
• mild degree / легкой степени	17 (22.1%)	11 (3.8%)	$\chi^2 = 28.42, p = 0.000$
• medium degree / средней степени	1 (1.3%)	—	—

Table 8 / Таблица 8

Ultrasound data in the study groups

Данные ультразвукового исследования в группах

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Increased NT / Увеличение толщины воротникового пространства	1 (1.3%)	–	–
Chronic placental insufficiency / Хроническая плацентарная недостаточность	11 (14.3%)	–	–
Circulatory failure / Недостаточность кровообращения	7 (9.1%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 18.06, p = 0.002$
Fetal hypotrophy / Гипотрофия плода	9 (11.7%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 20.86, p = 0.000$
Polyhydramnios / Многоводие	11 (14.3%)	17 (5.9%)	$\chi^2 = 4.55, p = 0.033$
Oligohydramnios / Маловодие	5 (6.5%)	4 (1.4%)	$\chi^2 = 4.29, p = 0.038$
The only artery of the umbilical cord / Единственная артерия пуповины	1 (1.3%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 0.25, p = 0.628$
Immune and non-immune fetal edema / Иммунный и неиммунный отек плода	–	2 (0.7%)	–

Table 9 / Таблица 9

Features of delivery in the studied groups

Особенности родоразрешения в исследуемых группах

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Duration of the first stage of labor, minutes / Длительность первого периода родов, мин	295.250 ± 178.103	333.000 ± 137.264	$p = 0.308$
Duration of the second stage of labor, minutes / Длительность второго периода родов, мин	14.611 ± 13.342	12.986 ± 8.227	$p = 0.514$
Duration of the third stage of labor, minutes / Длительность третьего периода родов, мин	9.375 ± 3.096	10.274 ± 3.216	$p = 0.311$
Caesarean section, including / Кесарево сечение, в том числе	39 (50.7%)	211 (73.5%)	$\chi^2 = 14.76, p = 0.000$
• emergency / экстренное	29 (74.4%)	140 (66.4%)	$\chi^2 = 2.03, p = 0.152$
• planned / плановое	10 (25.6%)	71 (33.6%)	$\chi^2 = 4.26, p = 0.119$
Perineotomy / Перинеотомия	4 (5.2%)	14 (4.9%)	$\chi^2 = 0.01, p = 0.909$
Amniotomy / Амниотомия	2 (2.6%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 1.64, p = 0.200$
Manual examination of the uterine cavity / Ручное обследование полости матки	–	9 (3.1%)	–
The duration of the waterless period / Длительность безводного промежутка	292.650 ± 277.343	1409.638 ± 5616950	$p = 0.377$
Delivery with whole amniotic sac / Родоразрешение с целым плодным пузырем	30 (39.0%)	127 (44.3%)	$\chi^2 = 0.84, p = 0.658$
Amniotic fluid is light / Околоплодные воды светлые	56 (72.7%)	272 (94.8%)	$\chi^2 = 23.57, p = 0.000$
Meconium staining of amniotic fluid / Мекониальная окраска околоплодных вод	6 (7.8%)	11 (3.8%)	$\chi^2 = 6.19, p = 0.013$
Intrauterine fetal hypoxia / Внутриутробная гипоксия плода	6 (7.8%)	30 (10.5%)	$\chi^2 = 0.49, p = 0.487$
Breech presentation / Тазовое предлежание	5 (6.5%)	3 (1.1%)	$\chi^2 = 6.56, p = 0.010$
Transverse position of the fetus / Поперечное положение плода	1 (1.3%)	–	$\chi^2 = 3.12, p = 0.078$

Table 10 / Таблица 10

Massometric indicators and Apgar score in children of the studied groups at birth

Массометрические показатели и оценка по шкале Апгар у детей исследуемых групп при рождении

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Pregnancy duration, weeks (max–min) / Срок беременности, недель (max–min)	35.442 ± 5.310 (23–40)	36.582 ± 5.194 (22–40)	p = 0.436
Weight of newborns, g (max–min) / Масса новорожденных, г (max–min)	2516.04 ± 1019.99 (400–4460)	2684.82 ± 1015.99 (400–5740)	p = 0.200
Weight of full-term newborns, g (max–min) / Масса доношенных новорожденных, г (max–min)	3085.57 ± 599.20 (1870–4460)	3221.36 ± 548.62 (1880–5740)	p = 0.147
Height of newborns, cm (max–min) / Рост новорожденных, см (max–min)	45.686 ± 7.482 (23–56)	46.739 ± 7.267 (24–57)	p = 0.200
Growth of full-term newborns, cm (max–min) / Рост доношенных новорожденных, см (max–min)	49.897 ± 3.235 (43–56)	50.616 ± 2.575 (42–57)	p = 0.132
Apgar score at 1 st minute (max–min) / Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (max–min)	5.471 ± 2.452 (1–8)	6.515 ± 2.092 (2–9)	p = 0.000
Apgar score at 5 th minutes (max–min) / Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (max–min)	6.618 ± 2.130 (1–8)	7.695 ± 1.848 (2–9)	p = 0.000

Table 11 / Таблица 11

Features of the structure of the placenta of newborns of the studied groups

Особенности строения плаценты новорожденных исследуемых групп

Indicator / Показатель	Deceased / Погибшие (n = 77)	Survived / Выжившие (n = 287)	Statistical significance / Статистическая значимость
Ascending infection / Восходящее инфицирование			
• the first stage / первой стадии	11 (14.3%)	82 (28.6%)	$\chi^2 = 5.51, p = 0.018$
• the second stage / второй стадии	11 (14.3%)	21 (7.3%)	$\chi^2 = 2.85, p = 0.267$
• the third stage / третьей стадии	12 (15.6%)	16 (5.7%)	$\chi^2 = 6.71, p = 0.010$
Chlamydial choriodecidualitis / Хламидийный хориодецидуит	12 (15.6%)	11 (3.8%)	$\chi^2 = 11.47, p = 0.001$
Mycoplasma choriodecidualitis / Микоплазменный хориодецидуит	21 (27.3%)	108 (37.6%)	$\chi^2 = 2.01, p = 0.156$
RNA viral choriodecidualitis / РНК-вирусный хориодецидуит	17 (22.1%)	90 (31.4%)	$\chi^2 = 2.09, p = 0.149$
Herpetic choriodecidualitis / Герпетический хориодецидуит	42 (54.5%)	165 (57.5%)	$\chi^2 = 0.12, p = 0.723$
Hematogenous infection, unspecified / Гематогенное инфицирование	1 (1.3%)	5 (1.7%)	$\chi^2 = 0.01, p = 0.914$
TORCH infection / TORCH-инфекция	1 (1.3%)	2 (0.7%)	$\chi^2 = 0.62, p = 0.429$
Total hematogenous infection / Всего гематогенное инфицирование	52 (67.5%)	216 (75.3%)	$\chi^2 = 1.91, p = 0.591$
Chronic placental insufficiency / Хроническая плацентарная недостаточность			
• compensated / компенсированная	25 (32.5%)	161 (56.1%)	$\chi^2 = 4.15, p = 0.041$
• subcompensated / субкомпенсированная	32 (41.6%)	75 (26.1%)	$\chi^2 = 4.54, p = 0.033$
• decompensated / декомпенсированная	1 (1.3%)	1 (0.4%)	$\chi^2 = 1.35, p = 0.246$
Acute placental insufficiency / Острая плацентарная недостаточность	2 (2.6%)	12 (4.3%)	$\chi^2 = 0.68, p = 0.410$

A few studies are investigating risk factors for neonatal death after surgeries performed in the first days after birth. In the literature, congenital heart defects are one of the main causes of death of children after surgeries performed in the early neonatal period [2, 3, 5, 39, 40], which is consistent with the data obtained in this study. According to the literature, the main fields of the search for measures to reduce postoperative mortality can be the development of methods of surgical interventions [2, 3, 35, 39, 42, 44], improvement of anesthesia [12], clarification of indications, contraindications, and schemes for the use of pharmacological drugs [33, 43], and development of care methods for newborns [25, 26, 31, 37, 47] in the postoperative period [17].

It was not possible to find studies investigating studying microbial damage to the organs and systems of the newborn, condition of the placenta, and postoperative outcomes; however, an association between postoperative complications and levels of markers of the systemic inflammatory response (thrombocytopenia, C-reactive protein, and procalcitonin) was reported [23, 28, 30]. The factors that increase the risk of postoperative complications in the neonatal period include gestational anemia [26, 33], arterial hypertension [46], chronic placental insufficiency, circulatory failure according to dopplerometry [28], and low Apgar scores at birth [25], which is consistent with the data obtained in the study.

Many authors have indicated factors in increasing postoperative mortality such as low gestational age and low birthweight [23, 30, 36, 41, 48]; however, the data obtained in our work are consistent with the opposite opinion, where no statistically significant differences in gestational age and birthweight were registered [7].

Studies have noted the need for improving the complicated course of the neonatal period, which may require surgical interventions (necrotizing ulcerative colitis and spontaneous intestinal perforation) [11, 38, 41, 48]. Moreover, one of the risk factors is chorioamnionitis during childbirth [36]. Some authors have indicated the presence of certain pathogenic microflora in children who underwent surgical interventions in the neonatal period, without specifying their role in the development of complications or lethal outcomes [15].

CONCLUSIONS AND PRACTICAL RECOMMENDATIONS

The results of this study on risk factors for postoperative mortality of newborns, who underwent

surgical treatment within the first 7 days of extra-uterine life, such as chronic inflammation of lower genital tract organs (vaginitis and bacterial vaginosis), exacerbations of chronic infectious diseases, asymptomatic bacteriuria, and stage 3 ascending infection of the placenta, indicate a significant role of bacterial infection. In pregnant women with prenatally diagnosed fetal CMs, bacteriological studies and an emergency histological examination of the placenta must be performed to identify possible microbial lesions, as well as timely examination and treatment of newborns with an upcoming surgery or after it.

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.

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, Alekhan BG, Pursanov MG, et al. Gibrindnye operatsii pri sindrome gipoplazii levogo serdtsa i kriticheskikh obstrukivnykh porazheniyakh voshodyashchei 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. *Meditinskii zhurnal*. 2022;(2):4–11. (In Russ.)
5. Gorbatiy 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. *Meditinskii 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. Kucheroval 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 mezhheludochkovoi peregorodkoj. *Pediatrica 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-kopchikovyx teratom u detei. *Surgery Eastern Europe*. 2012;(3):232–233. (In Russ.)
17. Protasevich TS, Bontsevich NS, Svirskaya AA. Analiz sluchaev vrozhdennogo pilorostenozha 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 pochk 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 pochk 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, vnutritrobnnye 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, Thangaratnam S, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7
29. Bhatia J. Strategies to prevent necrotizing 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 risk 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-Iltu 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 postnecrotizing 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 indomethacin 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

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., Алесян 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, № 53. 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. Горбатов 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, № 56. 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 эндохимию // 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 пороками 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., Секель 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.00000000000005165
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 recei-

- ving 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 risk 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-Iltu 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 postnecrotizing 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 indomethacin 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

◆ 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

◆ 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

◆ Information about the authors

**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

◆ Информация об авторах

**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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



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. Арсентьев², Н.П. Шабалов², М.А. Пахомова³

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 бронхолитом — 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 бронхолит; 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. Arsentev², Nikolai P. Shabalov², Mariya A. Pahomova³

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. Прогрессирующий характер течения многих форм органических 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, трахеобронхомалия, 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, более 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. Возрастное сопротивление вдоху, увеличение внутригрудного объема увеличивают активную работу дыхания, растут энергозатраты, 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 бронхолита, 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 проведения 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. Диагно-

стический 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 бронхолитом — 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 соединительнотканых 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, обуславливающие морфофункциональные изменения

бронхолегочной системы, могут служить маркерами наиболее раннего, более тяжелого и длительно проявляющегося 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 проявлять-

ся 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 показателя «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, комбинантные гуманизированные моноклональные антитела (IgG₁) — 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 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/usc.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>
- 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 broncho-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. Displasia 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. Poliorgannnye narusheniya pri displaziakh 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, assotsirovannoi 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 issledovaniy*. 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. Assotsirovannaya patologiya u detei s displaziei soedinitel'noi tkani. *Praktika peditra*. 2019;(3):32–38. (In Russ.)

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.*

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ 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. Raufus; 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: 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

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13533-42>

Научная статья

ОРИГИНАЛЬНАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ТУБЕРКУЛЕЗА И РАКА ЛЕГКОГО

© Г.Г. Кудряшов¹, А.О. Нефедов¹, Г.В. Точильников², Ю.Г. Змитриченко², Ю.С. Крылова¹, М.З. Догондзе¹, Н.В. Заболотных¹, М.Е. Дьякова¹, Д.С. Эсмедляева¹, М.Л. Витовская¹, П.В. Гаврилов¹, А.А. Азаров¹, В.Ю. Журавлев¹, Т.И. Виноградова¹, П.К. Яблонский¹

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., Догондзе 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. Kudriashov¹, Andrei O. Nefedov¹, Grigorii V. Tochilnikov², Yuliya G. Zmitrichenko², Yuliya S. Krylova¹, Marine Z. Dogonadze¹, Natalia V. Zabolotnyh¹, Marina E. Dyakova¹, Dilyara S. Esmedlyayeva¹, Maria L. Vitovskaya¹, Pavel V. Gavrilov¹, Artem A. Azarov¹, Vyacheslav Yu. Zhuravlev¹, Tatiana I. Vinogradova¹, Piotr K. Yablonskii¹

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, Esmedlyayeva 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 aim 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]. М.Е. Neuvens 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 на-

учной 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 $\pm 0,1$ 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 (Becton Dickinson, 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 (рН 7,2) в течение 24 ч. Последующую обработку проводили в станции Termoscientific STP120 по стандартной методике с изготовлением парафиновых блоков и срезов толщиной 4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, и методом окраски по Циллю – Нильсену. Микроскопическое исследование срезов выполняли на микроскопе Nikon Ci-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

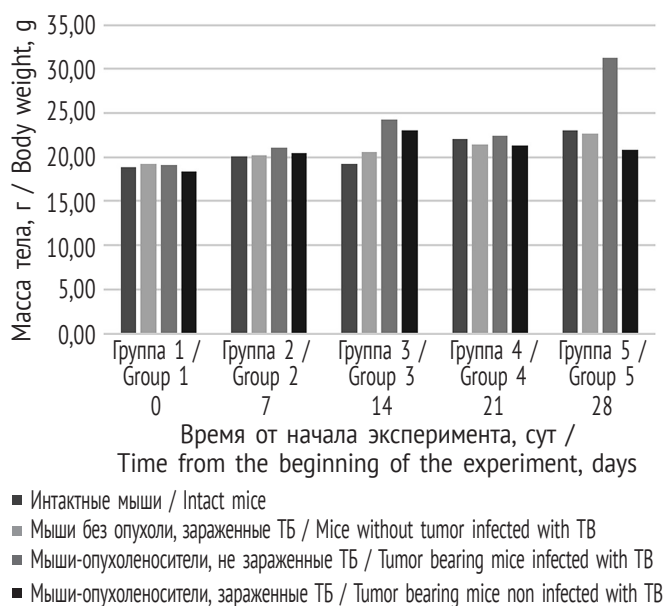


Рис. 1. Динамика массы тела мышей в исследуемых группах. ТБ – туберкулез
Fig. 1. Dynamics of body weight of mice in the study groups. TB – tuberculosis

(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).

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]:

$$V = \frac{A \times B^2 \times \pi}{6} = \frac{A \times B^2}{2},$$

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 трансплантированной взвесью эпидермальной 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 туберкуле- зом / Tumor-bearing mice not infected with tuberculosis	Мыши-опухоленосители, зараженные туберкулезом / Tumor-bearing mice infected with tuberculosis	Уровень значи- мости p / p -level
Объем опухолевого узла на 7-е сутки, мм^3 / The volume of the tumor node on day 7, mm^3	$161,3 \pm 14,80$	$99,50 \pm 8,72$	0,001
Объем опухолевого узла на 14-е сутки, мм^3 / The volume of the tumor node on day 14, mm^3	$343,9 \pm 77,05$	$366,3 \pm 36,96$	0,319
Объем опухолевого узла на 21-е сутки, мм^3 / The volume of the tumor node on day 21, mm^3	$1297,0 \pm 180,1$	$864,5 \pm 92,33$	0,046
Объем опухолевого узла на 28-е сутки, мм^3 / The volume of the tumor node on day 28, mm^3	$5465,0 \pm 3383,0$	$933,70 \pm 161,70$	0,044

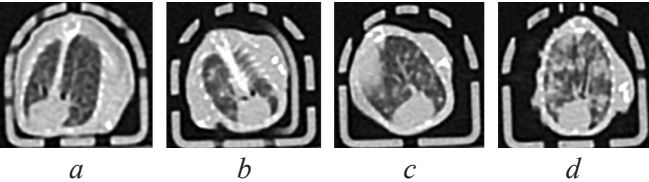


Рис. 2. Компьютерные томограммы легких мышей линии C57BL/6: *a* – легкие интактного животного (группа 1), *b* – туберкулезный инфильтрат в верхней трети правого легкого (группа 2), *c* – метастатический очаг в нижней трети левого легкого (группа 3), *d* – субтотальная очаговая сливная инфильтрация в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

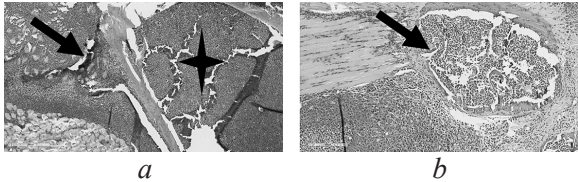


Рис. 3. Гистологическое исследование опухолевого узла мышей-опухоленосителей, не инфицированных туберкулезом ($\times 200$, гематоксилин и эозин): *a* – бедренная кость; *b* – мягкие ткани бедра. Стрелкой показаны опухолевые структуры, звездочкой помечена костномозговая полость

Fig. 3. Histological examination of the tumor node of a tumor-bearing mice not infected with TB ($\times 200$, 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

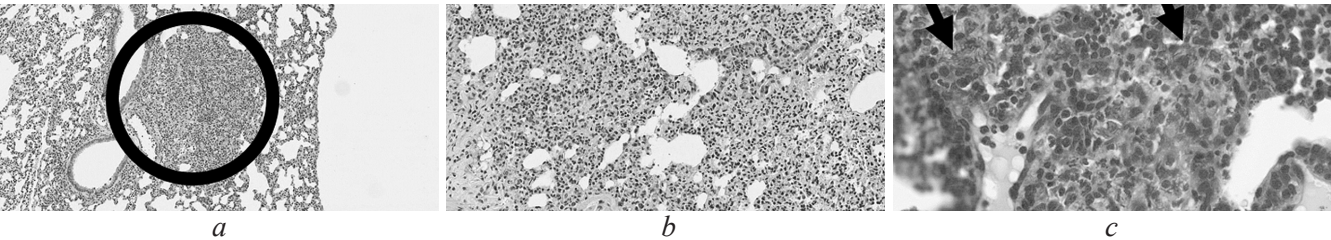


Рис. 4. Гистологическое исследование ткани легкого мышей-опухоленосителей, зараженных туберкулезом ($\times 200$, гематоксилин и эозин): *a* – метастаз опухоли в легкое; *b* – участок продуктивной пневмонии; *c* – фуксин-положительные палочки в макрофагах (указаны стрелками, $\times 600$, по Цилю – Нильсену)

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

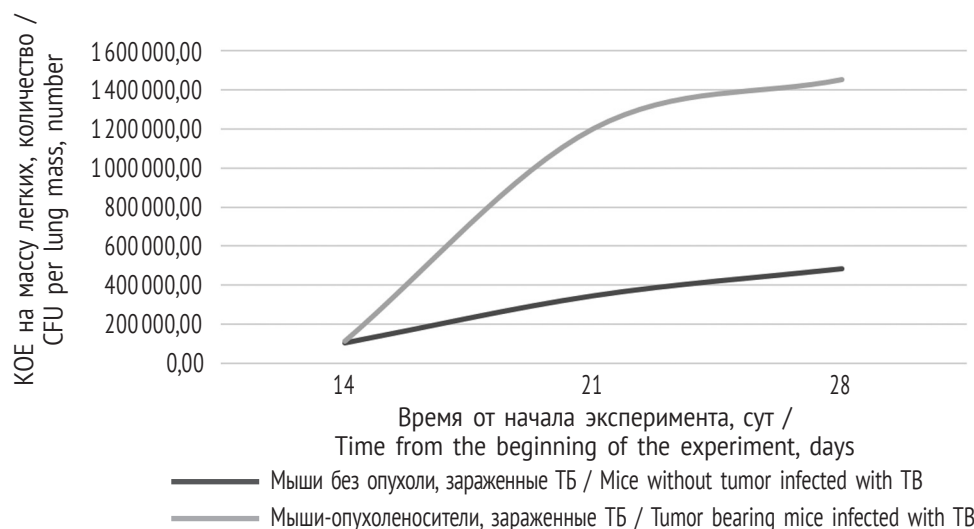


Рис. 5. Динамика микобактериальной нагрузки у зараженных туберкулезом (ТБ) мышей-опухоленосителей и зараженных туберкулезом мышей без опухоли. При сравнении групп животных с помощью критерия Манна – Уитни на 14, 21 и 28-е сутки эксперимента уровень значимости был равен $p = 0,522$, $p = 0,004$ и $p =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

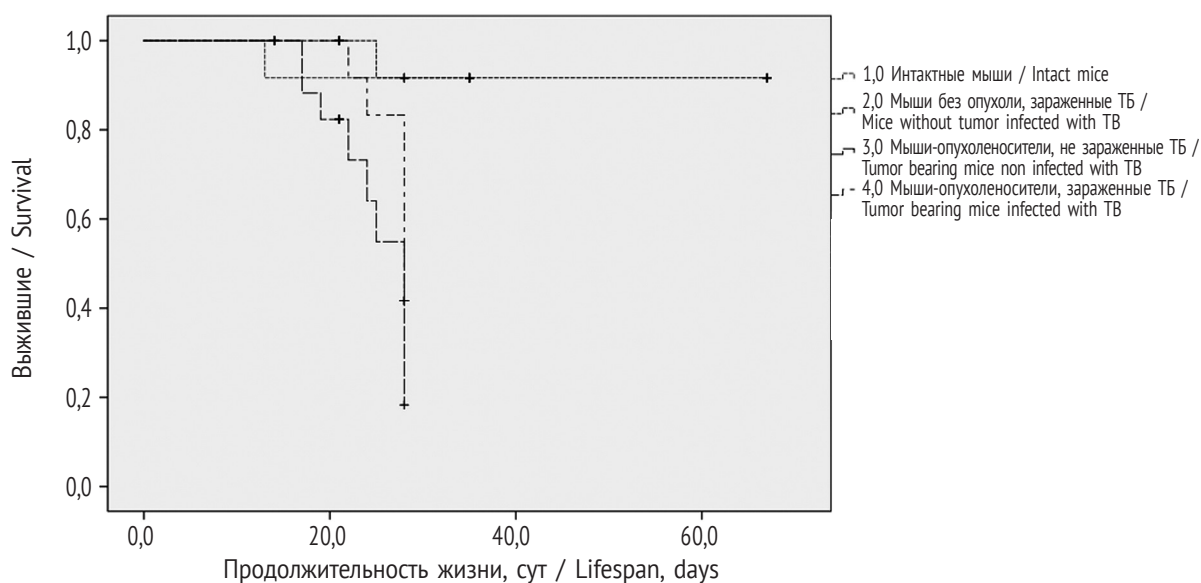


Рис. 6. Выживаемость мышей линии C57BL/6 в четырех исследуемых группах. ТБ – туберкулез

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-опухолонесителей инфицированных туберкулезом и инфицированных ТБ мышей без опухоли с помощью критерия LogRank (Mantel–Cox). При сравнении выживания в группе 3 и группе 4 (опухолонесители 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 клинко-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 соче-

танной 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 мониторингирования 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, Chaushov AV, et al. The case of successful surgical treatment of a combination of central squamous cell lung cancer with invasive into 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 JPV, 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

* Grigoriy 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 Неведов — 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

Дилара 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 Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: herurg78@mail.ru

Grigori 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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 Phthiopulmonology, 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, среднее квадратическое 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; андрогинны; 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. Prenatological 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 маскулиных 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 дискриминантный 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).

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

где f_1 и f_2 — канонические дискриминантные функции; x_i — значения переменных; b_i — исходные коэффициенты дискриминантных функций; $i = 1, 2, \dots n$; 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 variability сердечного ритма у лиц с разной гендерной идентичностью представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Показатели гемодинамики и variability сердечного ритма у лиц с разной полоролевой идентичностью, Me [Q₁; Q₂]
Parameters of hemodynamics and heart rate variability in individuals with different gender identity, Me [Q₁; Q₂]

Гемодинамический показатель / Hemodynamic parameter	1-я группа / The 1 st group			2-я группа / The 2 nd 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/м ² / Stroke Index, ml/m ²	0,063133	0,01999	-0,07492	0,07406
Сердечный индекс, л/м ² / Systolic index, l/m ²	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

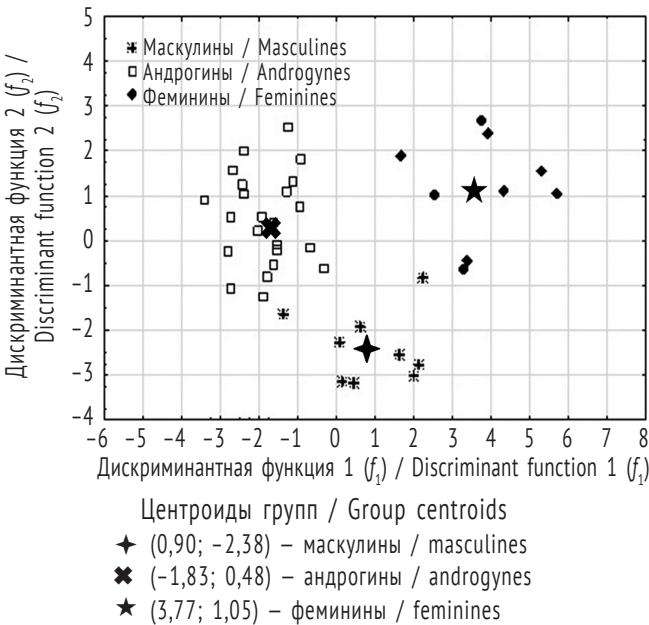


Рис. 1. Распределение мужчин с разной полоролевой идентичностью на плоскости дискриминантных функций
Fig. 1. Distribution of men with different gender identity on the plane of discriminant functions

Исходные коэффициенты всех вышеперечисленных предикторов представлены в табл. 2.

При подставлении показателей из табл. 1 и исходных коэффициентов из табл. 2 в формулу (1)

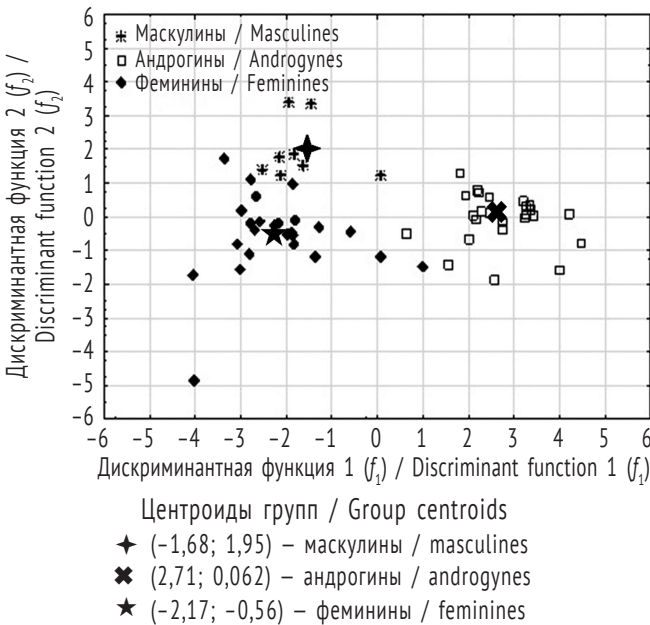


Рис. 2. Распределение женщин с разной полоролевой идентичностью на плоскости дискриминантных функций
Fig. 2. Distribution of women with different gender identity on the plane of discriminant functions

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 variabilityности 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 psikhokorreksionnogo 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

Наталья 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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ 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

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. Будько¹, О.И. Тимаева², М.Ю. Копаева², А.Б. Черепов², Н.В. Цыган^{1,3}, А.А. Станжевский^{1,4}, А.Г. Васильев⁵, М.А. Пахомова⁵, Д.Н. Майстренко⁴, К.А. Сергунова², Д.С. Сысоев⁴, С.В. Шатик⁴, Д.О. Антуганов⁴, 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) – ¹⁷⁷Lu-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 ¹⁷⁷Lu; 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}Lu TCIUM

© Alexander P. Trashkov^{1,2}, Tamara D. Gagloeva^{1,2}, Alexander I. Budko¹, Olyesya I. Timaeva², Marina Yu. Kopaeva², Anton B. Cherepov², Nikolay V. Tsygan^{1,2}, Andrei A. Stanzhevsky^{1,4}, Andrey G. Vasiliev⁵, Mariya A. Pahomova⁵, Dmitri N. Maistrenko⁴, Christina A. Sergunova², Dmitri S. Sysoev⁴, Sergei V. Shatic⁴, Dmitri O. Antuganov⁴, 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}Lu TCIUM. *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 вы-

полнять 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 radiopharmacological 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 оце-

нено 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 вариантов 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

на составляла 19 [16; 21] сут), предшествующим моменту обнаружения первичного пальпируемого опухолевого узла (~2–3 мм³), 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 целевой, системный характер распределения таргетного РФЛП в организме животного было бы невозможно.

Сравнительные результаты прямой радиометрии, указывающей на кинетические характеристики и распределение исследуемого радиофармацевтического препарата ¹⁻⁸Lu-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]

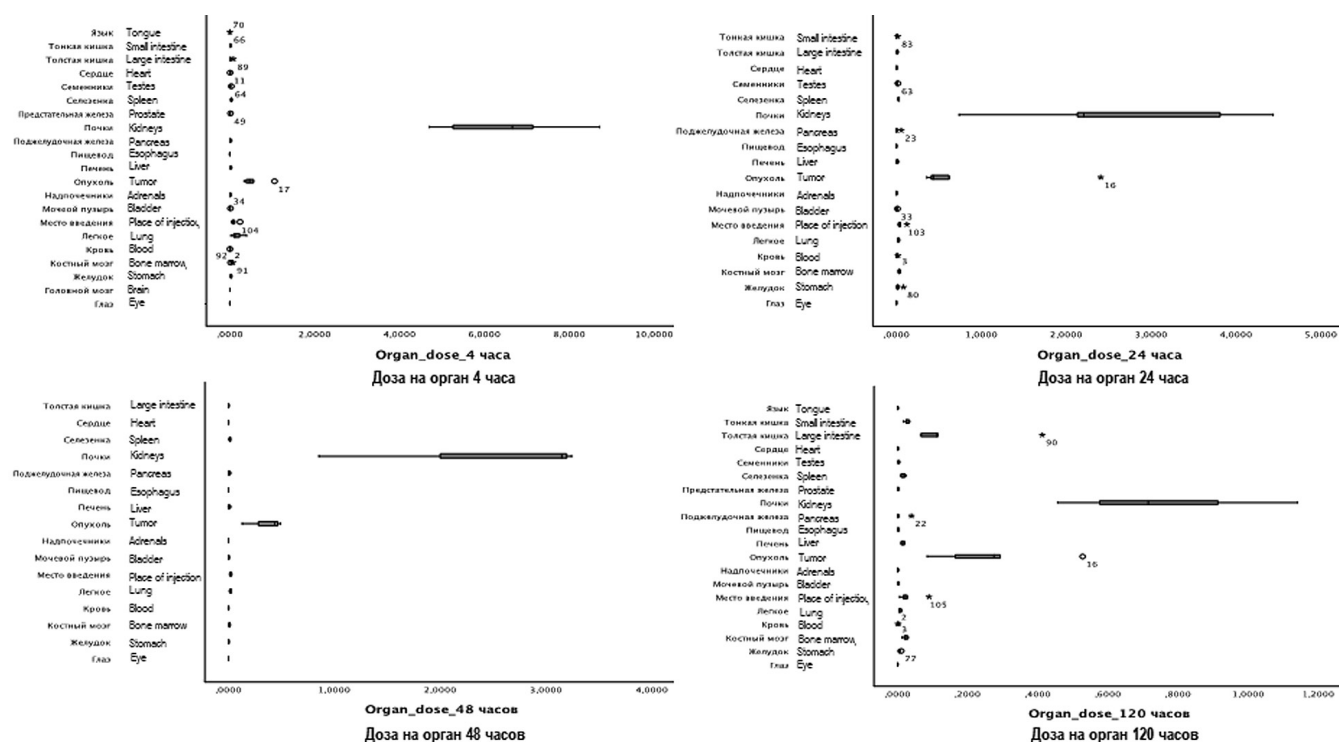


Рис. 1. Распределение радиофармацевтического лекарственного препарата ^{177}Lu -DOTA-anti-CTLA4-GITR в организме животного с трансплантированной опухолью. Доля введенной общей дозы животному, зарегистрированная в отдельном органе (Organ_dose)

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, транзитный характер или практически не происходило (например, в головном мозге).

ВЫВОДЫ

1. Путем прямой трансплантации злокачественных клеток экспериментальной аденокарциномы толстой кишки мышей (AKATOL; 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 выполнены 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

- 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
- Забилов 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
- 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
- Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. / пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильниковой. Москва: ИРБИС, 2017. 336 с.
- 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.
- Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., и др. Анти-тромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. 2012. Т. 3. № 2. С. 3–19.
- 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
- Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF₁ как тест-система опухоли-ассоциированного неопластического и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158, № 10. С. 500–502.
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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 sodержaniyu 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: MNIOL 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 CDF₁ kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo 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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ 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

◆ Информация об авторах

Тамара Давидовна Гяглоева — 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 нейроркогнитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»», Москва, Россия. eLibrary SPIN: 1056-5503; e-mail: gagloeva_td@pnpi.nrcki.ru

Александр Игоревич Будко — 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 Копеева — научный сотрудник, Ресурсный центр нейроркогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»», Москва, Россия. E-mail: kopaeva_mu@nrcki.ru

Антон Борисович Черепов — ведущий инженер, Ресурсный центр нейроркогнитивных 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. ФБОУ 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, Resource Center of Neurocognitive Technologies. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia. E-mail: kopaeva_mu@nrcki.ru

Anton B. Cherepov — Leading Engineer, Resource 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 Конева — 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>

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. Haletskaia, Vera N. Borisova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia

For citation: Kolchina AN, Haletskaia 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

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 ($p = 0,023$), гипопроотеинемией ($p = 0,049$), 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

BACKGROUND

Hyperammonemia (HA) syndrome is characterized by an increase in plasma ammonia levels above 100 $\mu\text{mol/L}$ in newborns and 50 $\mu\text{mol/L}$ in older patients. High ammonia levels generally cause severe damage to the central nervous system (CNS) [1] due to the penetration of ammonia through the blood–brain barrier, which is manifested by nonspecific syndromes such as convulsive syndrome, suppression syndrome of varying severities, and vomiting syndrome [7, 10]. Currently, the prevalence of HA syndrome is described only for inborn errors of metabolism (IEM) and affects approximately 1:30,000 newborns (depending on the individual nosology) [6].

IEM-associated HA syndrome is primarily caused by disorders of the urea formation cycle, organic aciduria, disorders of fatty acid β -oxidation, and several mitochondrial diseases [3, 6, 7]. These diseases are described sufficiently in recent studies and have clear algorithms for treatment and diagnostics [1, 5, 6, 10, 11]. Neurological outcomes are also covered, and their severity generally depends on various factors, such as adherence to a low-protein diet (LPD) and its necessity; number, incidence, and severity of metabolic crises; and HA levels throughout life [9, 13].

In HA syndrome not associated with IEM, neurological outcomes primarily depend on the causes of HA syndrome. Thus, in the case of HA syndrome accompanying genetically determined epileptic encephalopathies, newly diagnosed convulsive syndrome, or severe perinatal hypoxic lesions of the CNS, outcomes are determined by both the underlying disease severity and the consequence of CNS damage with high ammonia levels [12].

The outcomes of children with transient HA of the newborn (THAN) are the least studied. THAN occurs in the neonatal period and is characterized by ammonia levels of $>100 \mu\text{mol/L}$ in the blood plasma of newborns. According to literature data, THAN is caused by the functional immaturity of liver enzymatic systems, hypoxia during childbirth, tendency of newborns to hypercatabolism, and physiological deficiency of carnitine in the first days of life [1–3]. In THAN, ammonia can reach high levels, comparable to HA syndrome in IEM, which is a risk factor of CNS damage and development of neurological deficit in the follow-up period [12]. Timely detection and correction of THAN can prevent irreversible changes in the CNS.

The insufficient number of publications and conflicting data on the course and outcomes of THAN necessitated this study [9].

The study aimed to evaluate the clinical and laboratory manifestations of THAN and its effect on neuropsychic development during the first year of a child's life.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013) and was approved by the Ethics Committee of the Volga Research Medical University (Protocol No. 4 dated March 18, 2020). Informed consent was obtained from the parents of the patients in accordance with Federal Law No. 323 on November 21, 2011.

The study was performed at the Children's City Clinical Hospital No. 1 of Nizhny Novgorod between 2017 and 2022. Patients with THAN syndrome were monitored in the resuscitation and intensive care units, department of pathology of newborns and premature babies, neurological department, and department of young children.

HA was assessed by plasma ammonia levels. For newborns, the upper limit of normal is 100 $\mu\text{mol/L}$ [6, 8]. The severity of HA syndrome was assessed in accordance with federal clinical guidelines [6] (mild, 100–150 $\mu\text{mol/L}$; moderate, 150–250 $\mu\text{mol/L}$; severe, $>250 \mu\text{mol/L}$).

Study design. The study was conducted following a prospective cohort, single-center, quasi-randomized controlled case–control design.

Inclusion criteria. Presence of HA syndrome (ammonia level $>100 \mu\text{mol/L}$), absence of changes according to tandem mass spectrometry and urine tests for organic acids, newborns, gestational age at birth of >37 weeks, and parental informed consent for participation in the study.

Exclusion criteria. prematurity; confirmed diagnosis of IEM (using molecular genetic research methods); generalized bacterial and viral infections, infectious, and non-infectious hepatitis, malformations, oncological diseases, terminal stage of chronic disease, hepatic cirrhosis, acute respiratory viral infection, and exacerbations of chronic diseases during the study; and absence of informed consent of the parents for the patient's participation in the study.

The patient enrollment algorithm is presented in Fig. 1. The reason for the initial examination for HA syndrome was CNS depression of varying severity, convulsions, regurgitation, and vomiting syndrome without apparent cause. To confirm or exclude the diagnosis of IEM, patients with identified HA syndrome underwent tandem mass spectrometry and urine analysis for organic acids. Subsequently, in the presence of deviations, a molecular genetic

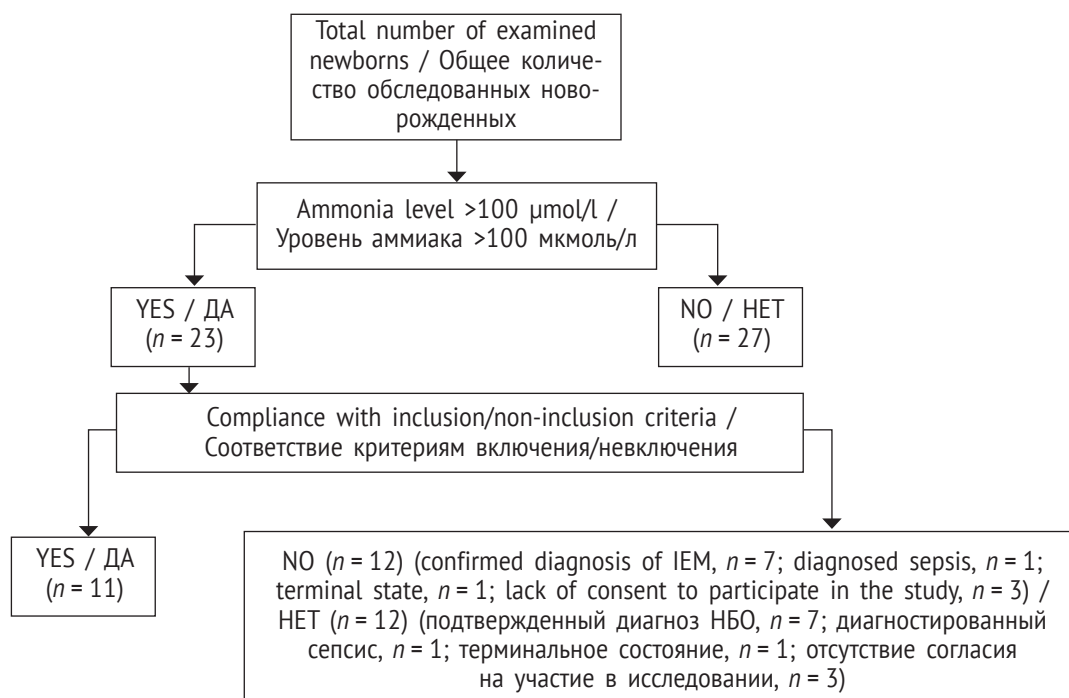


Fig. 1. Algorithm for selecting patients for participation in the study. IEM – inborn errors of metabolism

Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов для участия в исследовании. НБО – наследственная болезнь обмена

study was performed (whole-genome sequencing or clinical-exome sequencing by next-generation sequencing).

The main group consisted of 11 newborns with THAN who met the inclusion criteria. A comparison group was formed to compare clinical and laboratory parameters and neurological outcomes. The comparison group was enrolled by copy-pair method ($n = 11$), with comparable clinical symptoms, anamnesis, and course of the perinatal period, and differed from the main group in one sign (absence of HA syndrome). The main group and comparison group underwent hereditary history assessment, assessment of the course of the perinatal and neonatal periods, assessment of the child's condition before the clinical manifestation of symptoms, and clinical, and laboratory characteristics during the disease course.

Diagnostics of HA syndrome. The ammonia level was determined on a portable ammoniameter PocketChem BA, with indicator strips Ammonia Test Kit II. To clarify the level >283 mmol/L (analyzer limit), venous blood was examined using a biochemical analyzer from the Konelab 2400 Randox Laboratories Ltd., according to the manufacturer's protocol.

Neurological outcomes of the main group and comparison group were assessed using the clinical adaptive test/clinical linguistic and auditory mile-

stone scale (CAT/CLAMS) at the age of 3, 6, 9, and 12 months. Speech functions (CLAMS), intellectual level (problem solving, CAT), and motor skills in a point equivalent were taken into account. The results were evaluated in relation to the development coefficient (DC): $DC > 75$ corresponds to normal development, ≤ 75 corresponds to retardation, and the differences in CAT/CLAMS and motor skill indicators suggest developmental dissociation [4].

Methods of statistical analysis and determination of the sample size. Statistical data processing was performed using SPSS Statistics. The required number of study patients was determined using Lehr's formula for mean values (with 90% study power) and the equation for calculating the sample size when comparing two means (Bland's method). The validity of the sample size, given their small number, was confirmed retrospectively. The minimum sample size was calculated, which was nine patients for each group.

The Shapiro–Wilk test was used to determine the type of distribution. Owing to the non-normal type or distribution, descriptive statistics are presented as Me and interquartile interval $[Q_1-Q_3]$, and data were processed using nonparametric methods. The statistical significance of the differences between the two independent samples was determined by the nonparametric Mann–Whitney U -test.

To assess the influence of factors on the resulting variable, correlation analysis was used (Spearman's correlation coefficient, ρ), and the correlation strength was assessed using the Chaddock scale.

The predictive model for the probability of developing THAN was constructed using the binary logistic regression method. For the "before–after" studies, the Friedman test was used to assess the neuropsychic development in patients. Differences were considered statistically significant at $p < 0.005$.

STUDY RESULTS

Characteristics of the perinatal period

No statistically significant differences in the incidence of factors aggravating the course of the perinatal period were found in the compared groups. The factors analyzed are presented in Table 1.

The hereditary factor did not have any particular influence in 100% of the cases. However, acute fetal hypoxia was registered in both groups, and the development of respiratory failure (RF) followed by the use of artificial lung ventilation, not associated with neonatal respiratory distress syndrome, was statistically significantly more common in the THAN group ($p = 0.039$). No correlation was detected between the degree of RF and the ammonia level.

Clinical and laboratory characteristics of patients with THAN

The median age at THAN onset in the main group was 12 [8.0; 14.5] days. Depression was the most common clinical presentation, and it was diagnosed in 81.8% of the cases ($n = 9/11$). Convulsive syndrome was observed in 45.5% of cases

Table 1 / Таблица 1

Characteristics of risk factors in the perinatal period in patients of the compared groups

Факторы,отягощающие течение перинатального периода у пациентов сравниваемых групп

Characteristic / Характеристика	Main group / Основная группа ($n = 11$)	Comparison group / Группа сравнения ($n = 11$)	p
Mother's age, years, $Me [Q_1-Q_3]$ / Возраст матери, лет, $Me [Q_1-Q_3]$	30.0 [26.0–33.0]	29.0 [27.0–32.5]	0.799
Pregnancy, $Me [Q_1-Q_3]$ / Беременность, $Me [Q_1-Q_3]$	3.0 [2.0–4.0]	1.0 [1.0–3.0]	0.104
Childbirth, $Me [Q_1-Q_3]$ / Роды, $Me [Q_1-Q_3]$	2.0 [2.0–3.0]	1.0 [1.0–2.0]	0.118
Complications of pregnancy, childbirth and extragenital pathology of mothers / Осложнения беременности, родов и экстрагенитальная патология матерей			
Anemia / Анемия	4 (33.3%)	3 (25%)	0.438
Maternal hypothyroidism / Гипотиреоз матери	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0.738
Vegetative dystonia / Вегетососудистая дистония	1 (8.3%)	4 (33.3%)	0.185
Acute respiratory viral infection / Острая респираторно-вирусная инфекция	3 (25%)	1 (8.3%)	0.256
Gestational diabetes mellitus / Гестационный сахарный диабет	0	3 (25%)	0.124
Violation of the utero-placental-fetal blood flow / Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока	2 (16.6%)	2 (16.6%)	0.669
Meconium amniotic fluid / Мекониальные околоплодные воды	2 (16.6%)	1 (8.3%)	0.462
Preeclampsia / Преэклампсия	0	1 (8.3%)	0.524
C-section / Кесарево сечение	3 (25%)	2 (16.6%)	0.450
The state of the newborn in the early neonatal period / Состояние новорожденного в раннем неонатальном периоде			
APGAR1 minute, $Me [Q_1-Q_3]$ / АПГАР 1-я минута, $Me [Q_1-Q_3]$	7.0 [6.0–8.0]	8.0 [7.0–8.0]	0.349
APGAR5 minutes, $Me [Q_1-Q_3]$ / АПГАР 5-я минута, $Me [Q_1-Q_3]$	8.0 [8.0–9.0]	8.0 [8.0–9.0]	0.557
Acute fetal hypoxia / Острая гипоксия плода	4 (33.3%)	4 (33.3%)	0.608
Respiratory failure III grade / Дыхательная недостаточность III степени	3 (25%)	0	0.039*
Dysmorphias / Малые аномалии развития	5 (41.6%)	2 (16.6%)	0.175

* Values are statistically significant. Note. APGAR — Newborn Birth Hall Score Scale for 1 and 5 minutes; Me — median; $[Q_1-Q_3]$ — interquartile interval. * 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.

($n = 5/11$), and regurgitation, and vomiting syndrome was registered in 9.1% ($n = 1/11$).

In the evaluation of individual physiological parameters and laboratory parameters, newborns with THAN tend to develop anemia ($p = 0.023$), hypo-proteinemia (0.049), and hypoalbuminemia (0.048). Electrolyte disorders were represented by statistically significant differences in the levels of sodium, which were lower in the main group ($p = 0.019$) (Table 2).

An inverse, statistically significant correlation was revealed between the levels of ammonia and hemoglobin ($\rho = -0.409$; $p = 0.049$), total protein ($\rho = -0.380$; $p = 0.035$), and albumin ($\rho = -0.510$; $p = 0.026$). No statistically significant correlations were found between sodium levels and ammonia levels in the main group ($p = 0.288$).

Based on the data obtained using the binary logistic regression method, a predictive model was constructed to determine the probability of THAN development:

$$p = 1/(1 + e^{-z}) \cdot 100\%, \\ z = 113.089 - 0.001 \cdot X_1 - 0.834 \cdot X_2 - 0.003 \cdot X_3 + \\ + 21.98 \cdot X_4,$$

where p is the probability of THAN development, %, X_1 is the hemoglobin level, g/l; X_2 is the sodium level, mmol/l; X_3 is the level of total

protein, g/l; and X_4 indicates the presence of RF requiring artificial lung ventilation (0, was not used; 1, was used).

Based on the regression coefficients obtained, the probability of THAN development increased with a decrease in the levels of hemoglobin, total protein, sodium, and albumin, and development of RF requiring artificial lung ventilation. The separating value of the logistic function (critical cutoff level) p was 20%. At $p > 20\%$, a high probability of THAN development was predicted, whereas with $p < 20\%$, its development had a low probability.

The levels of hemoglobin, total protein, and its fractions may decrease because of hypercatabolism in the neonatal period, which also causes HA syndrome. Lower blood levels of sodium in patients with THAN may be associated with hypoxia and consequently the development of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, hepatic dysfunction associated with immaturity, or hypoxic liver damage [9].

The resulting model was statistically significant ($p = 0.012$). In accordance with Nigelskirk's coefficient of determination R^2 , the resulting prognostic model took into account 68.1% of the factors that influence the probability of THAN development. The sensitivity, specificity, and Youden's index of the model were 77.8%, 77.8%, and 0.56, respectively.

Table 2 / Таблица 2

Characteristics of selected physiological parameters and laboratory parameters in patients of the compared groups, Me [Q_1 – Q_3]
Характеристики отдельных физиологических параметров и лабораторных показателей у пациентов сравниваемых групп, Me [Q_1 – Q_3]

Characteristic / Характеристика	Main group / Основная группа ($n = 11$)	Comparison group / Группа сравнения ($n = 11$)	p
Birth weight, g / Масса тела при рождении, г	3020 [2715–3230]	3400 [3025–3490]	0.512
Weight loss, % / Убыль массы тела, %	7.0 [5.0–8.1]	7.0 [4.7–7.1]	0.590
Hemoglobin, g/l / Гемоглобин, г/л	185.5 [144.0–192.0]	192.0 [180.0–196.0]	0.023*
Platelets, $10^9/l$ / Тромбоциты, $10^9/l$	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
Anion gap / Дефицит оснований	–2.25 [–5.9... –0.7]	–3.0 [–4.7... –2.4]	0.079
Lactate, mmol/l / Лактат, ммоль/л	2.1 [1.1–5.1]	2.5 [2.0–3.2]	0.503
Glucose, mmol/l / Глюкоза, ммоль/л	3.6 [2.9–4.2]	4.2 [3.6–4.6]	0.566
Sodium, mmol/l / Натрий, ммоль/л	135.5 [133.0–136.0]	137.0 [136.5–140.5]	0.019*
Potassium, mmol/l / Калий, ммоль/л	3.9 [3.7–4.3]	3.7 [3.3–4.6]	0.423
Calcium, mmol/l / Кальций, ммоль/л	0.56 [0.53–0.94]	0.54 [0.47–0.67]	0.382
Chlorine, mmol/l / Хлор, ммоль/л	110.5 [101.5–113.0]	105.0 [102.5–109.5]	0.730
Total protein, g/l / Общий белок, г/л	48.2 [43.0–49.0]	55.0 [52.1–56.0]	0.049*
Albumin, g/l / Альбумин, г/л	31.7 [25.8–34.2]	36.5 [35.4–38.2]	0.048*
Creatinine, mmol/l / Креатинин, ммоль/л	48.0 [40.1–58.0]	59.0 [45.0–77.0]	0.180
Urea, mmol/l / Мочевина, ммоль/л	4.4 [2.0–4.7]	3.3 [2.7–4.5]	0.381

* Values are statistically significant. / * Значения статистически значимые.

LPD in patients with THAN of varying severity

The approach of managing patients with THAN primarily included syndromic therapy depending on the condition severity and prevailing syndromes and the use of LPD as the main method to reduce ammonemia [3]. Patients with mild THAN received only syndromic symptomatic therapy, which consisted of infusion therapy, adequate respiratory support if necessary, treatment of convulsive syndrome, and adequate enteral, and parenteral nutrition corresponding to physiological needs. LPD has been used in patients with moderate-to-severe THAN. In LPD, the level of consumed protein decreased to 0.5–0.8 g/(kg · day) until the normalization of the ammonia levels in the blood, followed by a gradual increase under the control of ammonemia level.

In patients with mild THAN ($n = 7$; median ammonia level of 107.85 [104.2–111.5] $\mu\text{mol/L}$), a decrease in ammonemia level was noted during symptomatic therapy by day 2.5 [2.0–3.0]; therefore, LPD was not necessary for these patients. Ammonia levels reached normal values by day 10.5 [7–14] (89.4 [75.4–103.7] $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.018$).

Moderate ($n = 2$) and severe ($n = 2$) THAN (212.8 [175.3–247.9] $\mu\text{mol/L}$) required LPD. Against the decrease in protein in the diet of newborns, the am-

monia level decreased by approximately two times by day 6.0 [5.0–8.5] over time and normalized by day 11.0 [12.5–14.5] (89.2 [77.1–103.9] $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.049$).

Assessment of the neuropsychic development in patients with THAN

When assessing the parameters of the neuropsychic development of patients with THAN, statistically significant disorders are more often recorded in the first 3 months of the child's life. Patients with THAN had low scores on the CAT/CLAMS scale (speech function for CLAMS, $p = 0.028$; intellectual level for CAT, $p = 0.039$; motor development, $p = 0.045$). Moreover, a trend toward lower rates of neuropsychic development in children was noted during the first year of life, mainly due to a delay in motor skill development (Table 3).

When evaluating the neuropsychic development in patients with THAN, depending on the severity of the HA syndrome, no statistically significant differences were found; however, the tendency toward lower values for all three indicators of the scale for the neuropsychic development in patients with severe HA syndrome is noteworthy. Moreover, 41.6% of pediatric patients with moderate or severe HA syndrome maintained a moderate delay

Table 3 / Таблица 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, $Me [Q_1 - Q_3]$

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

Characteristic / Характеристика	Main group / Основная группа	Comparison group / Группа сравнения	p
3 months / 3 месяца			
CLAMS / КЛАМС	66.0 [33.0–83.0]	100.0 [66.0–100.0]	0.028*
CAT / КАТ	65.5 [33.0–91.5]	100.0 [74.5–100.0]	0.039*
Motor skills / Моторика	58.0 [24.5–74.5]	66.0 [66.0–100.0]	0.045*
6 months / 6 месяцев			
CLAMS / КЛАМС	76.0 [41.5–95.5]	83.0 [71.5–83.0]	0.443
CAT / КАТ	70.5 [33.0–87.0]	83.0 [74.5–87.0]	0.242
Motor skills / Моторика	70.5 [33.0–91.5]	71.5 [66.0–83.0]	0.443
9 months / 9 месяцев			
CLAMS / КЛАМС	88.0 [44.0–94.0]	85.5 [77.0–91.0]	0.755
CAT / КАТ	82.5 [35.5–88.0]	88.0 [77.0–91.0]	0.347
Motor skills / Моторика	71.5 [33.0–94.0]	77.0 [66.0–82.5]	0.590
12 months / 12 месяцев			
CLAMS / КЛАМС	75.0 [45.5–89.0]	83.0 [83.0–91.0]	0.143
CAT / КАТ	79.0 [37.0–91.0]	83.0 [83.0–91.0]	0.443
Motor skills / Моторика	75.0 [33.0–89.0]	83.0 [70.5–87.0]	0.671

* Values are statistically significant / *Значения статистически значимые.

Table 4 / Таблица 4

Indicators of the neuropsychiatric development of patients with transient hyperammonemia in newborns, depending on the severity of the hyperammonemia syndrome, Me [Q₁–Q₃]

Показатели нервно-психического развития пациентов с транзиторной гипераммониемией новорожденных в зависимости от степени тяжести синдрома гипераммониемии, Me [Q₁–Q₃]

Scale characteristics / Характеристики шкалы	The severity of hyperammonemia syndrome / Степени тяжести синдрома гипераммониемии			p
	mild severity / легкая степень тяжести (n = 7)	moderate severity / средняя степень тяжести (n = 2)	severe severity / тяжелая степень тяжести (n = 2)	
CLAMS / КЛАМС				
3 months / 3 месяца	74.5 [50.0–100.0]	66.5 [33.0–83.0]	33.0 [10.0–66.0]	0.498
6 months / 6 месяцев	87.0 [50.0–100.0]	71.5 [49.5–88.5]	37.5 [10.5–75.0]	0.454
9 months / 9 месяцев	91.0 [55.0–100.0]	82.5 [55.0–88.0]	47.0 [10.5–94.0]	0.623
12 months / 12 месяцев	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	–
CAT / KAT				
3 months / 3 месяца	74.5 [50.0–100.0]	66.5 [33.0–91.5]	32.5 [10.0–65.0]	0.477
6 months / 6 месяцев	87.0 [50.0–100.0]	66.0 [41.0–74.5]	37.5 [10.0–75.0]	0.394
9 months / 9 месяцев	88.0 [55.0–100.0]	71.5 [41.0–82.5]	44.0 [10.0–88.0]	0.556
12 months / 12 месяцев	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	–
Motor skills / Моторика				
3 months / 3 месяца	74.5 [50.0–100.0]	41.5 [24.5–58.0]	33.0 [10.0–66.0]	0.342
6 months / 6 месяцев	91.5 [66.0–100.0]	58.0 [33.0–71.5]	37.5 [10.0–75.0]	0.324
9 months / 9 месяцев	91.0 [75.0–100.0]	60.5 [35.5–71.5]	37.5 [10.0–75.0]	0.528
12 months / 12 месяцев	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	–

in neuropsychic development in the first year of life with a predominant impairment in motor skill development (Table 4).

By the age of 1 year, patients with mild THAN compensated for the neuropsychic development disorders, and the CAT/CLAMS score exceeded 75 points. In patients with moderate and severe THAN, developmental retardation persisted during the first year of life, which required continuous rehabilitation measures after the first year of life.

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.

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 gastroenterologiya*. 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 pediatrii*. 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
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

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 — транзитор-

ное 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

◆ 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

◆ 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

◆ Information about the authors

Olga V. Haletskaia – 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

◆ Информация об авторах

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



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 терапевтических 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; терапии; 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-4 α , транслокационного белка лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT1), филаггрина [15, 23, 25, 30].

Алармин IL-33 играет центральную роль в иницировании 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-4 α) играет важную роль при аллергическом воспалении, что связано с критической ролью IL-4 и его гетеродимерной цепи рецептора, связывающей цитокины, IL-4 α в организации аллергического ответа. Терапевтические мишени для передачи сигналов IL-4/IL-4 α были разработаны в качестве многообещающей стратегии лечения аллергических заболеваний, опосредованных Т-хелперами 2-го типа (Th2). Блокада рецептора IL-4 α 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-4R α , ингибирует передачу сигналов IL-4 путем связывания с IL-4R α . 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 геновая 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 (БАТ), анализ высвобождения гистамина (HRA) и тест активации тучных клеток (МАТ) 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 редуccionистских 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 сенсibilизации на молекулярном уровне, прогнозировать urgentные 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 астмологии 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, кожной 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-type amino-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, IL-5 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., Brüggemann 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 Lucia 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., Caiazza 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: IL4RA and IL13 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. *Immunokorreksiya 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, Brügger 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: IL4RA and IL13 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 hyper-responsiveness. *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

*Zoya 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 эндометриальной 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, предоставляющих 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 случаев 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 адено-

миозом. 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, прилежащем 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) *гиперэстрогемии*, 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 «аутоотравмой» или «микротравмой» — длительным повторяющимся растяжением в ходе гиперперистальтики, приводящим к повреждению миоцитов и фибробластов ткани в зоне соединения (JZ) [52, 53, 56, 57]. Аутоотравматизация матки и запуск каскада TIAR рассматриваются как основа патогенеза, в котором простагландин E₂ (PGE₂) играет двойную 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 PGE₂. PGE₂ 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 пролифератив-

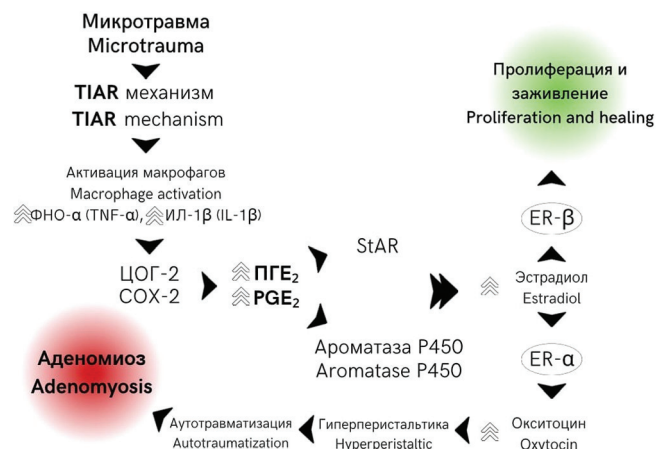


Рис. 2. Патогенез аденомиоза: TIAR-механизм. ФНО-α — фактор некроза опухоли α; ИЛ-1β — интерлейкин-1β; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; PGE₂ — простагландин E₂; StAR — стероидогенный регуляторный белок; ER-α — α-рецептор эстрогена; ER-β — β-рецептор эстрогена

Fig. 2. Pathogenesis of adenomyosis: TIAR mechanism. TNF-α — tumor necrosis factor α; IL-1β — interleukin-1β; COX-2 — cyclooxygenase-2; PGE₂ — prostaglandin E₂; StAR — steroidogenic acute regulatory protein; ER-α — estrogen receptor α; ER-β — estrogen receptor β

ные и заживляющие эффекты через бета-рецептор эстрогена (estrogen receptor beta — ER-β) [58, 59]. Таким образом, после повреждения в нормальной ткани может синтезироваться PGE₂, способствующий репарации с помощью процесса, называемого «повреждение и восстановление ткани» — собственно, теория TIAR (рис. 2).

Чтобы охарактеризовать двойственность действия PGE₂, нужно рассмотреть его функцию в случае *хронической гиперперистальтики*. Сократительная активность матки значительно увеличивается при повышении уровня периферического PGE₂ [60, 61]. Помимо этого, как было сказано выше, повышение локального уровня PGE₂ 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 гиперэстрогемии. Постоянная гиперперистальтика ингибирует заживление и создает повышенную длительную нагрузку на миоциты и фибробласты. Непрерывающаяся 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 аутоотравматизации* и усиливает инвазию базального слоя эндометрия в миометрий, в конечном итоге приводя к аденомиотическим поражениям [52, 54, 55].

Соответственно, механизм TIAR в ответ на аутоотравматизацию 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 представляется 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 воз-

растной 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 кровотечений. 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 predisposing 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 эндометриотические очаги [7].

В настоящее время трудно сказать, каким образом на образование эндометриoidных 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 ectopического 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-1 β , 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 преждевременных родами [56, 70].

Аденомиоз, как и эндометриоз, — фактор риска развития бесплодия [1, 20]. При сравнении здоровых женщин 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 (НОХА10);
- 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 медиаторов.

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 — интегрин 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, мочевого 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 нормальной 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 эндометриoidных/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 гиперполименореи (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 сгустками — 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 нарушения 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 диэструса 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.

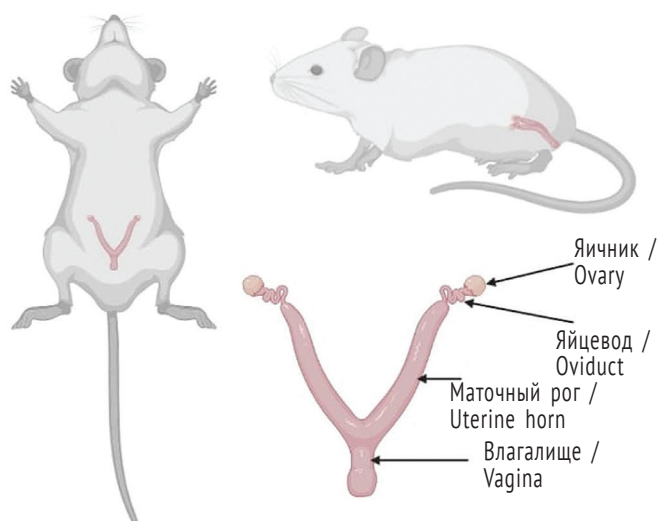


Рис. 3. Строение репродуктивной системы крыс
Fig. 3. The structure of the reproductive system of rats

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., Мусавев 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. Внутривнутрибрюшное и подкожное моделирование эндометриоза у крыс // Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № 5. 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 CDF₁ 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. Хашченко Е.П., Лобанова А.Д., Кулабухова Е.А., и др. Особенности клинической картины и диагностики разных форм генитального эндометриоза (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, эндометриозидные 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., Donnadiou 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. Levгур 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., Bilgicildirim 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 archimetre // *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-1 β 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. Artyukov NV, Vulina 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 nephrolithotripsy 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. Ehndometriozy 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 endometriosis 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 in Practical Medicine Journal*. 2016;3:125–126. (In Russ.)
14. Pavlov RV. Role of vascularization and cell environment features of heterotopic tissue in rat models of endometriosis 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(5):19–21. (In Russ.)
16. Savinov PA, Niauri DA, Kovshova MV. Razrabotka eksperimentalnoi 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, Vasiliev 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'assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014;158(10):500–502. (In Russ.)
23. Trashkov AP, Brus TV, Vasiliev 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, Khachatryan 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. Aleksandrovich 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, Donnadiou 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. Levгур 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

Viktoria 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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ 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

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. Мацко⁴⁻⁶, А.Л. Коневега^{2,3}, М.Ю. Копаева³, А.Б. Черепов³, Н.В. Цыган^{7,2}, Б.И. Сафаров¹, Н.Е. Воинов¹, А.Г. Васильев⁸¹ 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 понимании 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. Matsko⁴⁻⁶, Andrey L. Konevega^{2,3}, Marina Yu. Kopaeva³, Anton B. Cherepov³, Nikolai V. Tsygan^{7,2}, Bobir I. Safarov¹, Nikita E. Voinov¹, Andrei G. Vasiliev⁸

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 (Solute carrier, SLC)	GLUT-1 (транспортёр 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 (транспортёр больших нейтральных аминокислот)	Глутамат, гистидин, триптофан, тирозин, аспарагин и др.	В паренхиму мозга
	GLYT-1 (транспортёр глицина)	Глицин	В паренхиму мозга
	MCT-1 (транспортёр монокарбоксилата)	Лактат, кетоновые тела	В паренхиму мозга
	FATP-1, FATP-4, MSFD2A/NLS-1 (транспортёры жирных кислот)	Незаменимые жирные кислоты	В паренхиму мозга
	ENT11-2, CNT11-3 (нуклеозидные транспортёры)	Нуклеозиды, нуклеиновые кислоты	В паренхиму мозга
	MCT-8, OATP1C1 (транспортёры гормонов)	Тиреоглобулины (Т3 и Т4)	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
	VI (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)		

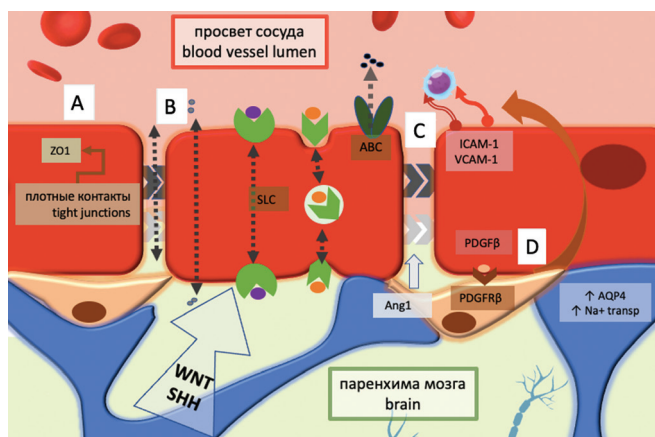


Рис. 1. Строение и функционирование гематоэнцефалического барьера в физиологических условиях. А — эндотелиоциты соединены между собой плотными контактами, состоящими из белков клаудина-5 и окклюдина. У данных соединений имеется внутриклеточный домен, регулирующий цитоскелет через зонулаокклюдин-1 (ZO1); В — показаны основные транспортные механизмы в эндотелии (транскеллюлярный, 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; С — 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 тромбоцитарного фактора роста β (PDGFβ)

Fig. 1. The structure and functioning of the blood-brain barrier in physiological conditions. A. Endothelial cells 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 endothelial cells. Pericytes control the expression of adhesive molecules on endothelial cells (ICAM-1, VCAM-1). D. Fixation of pericytes on the basement membrane is ensured by their expression of PDGFRβ and synthesis by endothelial cells 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 В). Проведенные генетические исследования ГЭБ продемонстрировали активность WNT-б-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 поддержании 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 контактирует 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 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортеров, с помощью которых регулируется гомеостаз ионов [2]. Помимо этого, астроциты могут повышать экспрессию Р-гликопротеина (Р-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

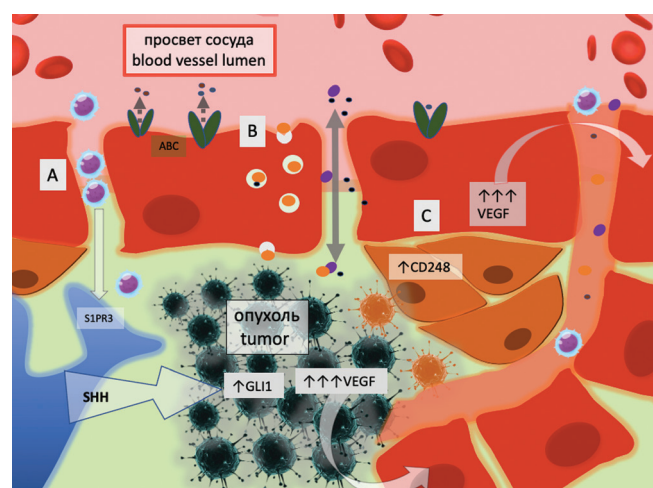


Рис. 2. Структура и функционирование гематоопухолевого барьера. А — разрушение плотных контактов из клаудина-5 и окклюдина приводит к повышенной неконтролируемой парацеллюлярной диффузии и нарушению цитоскелета эндотелиоцита. Инфильтративный рост глиобластомы вызывает смещение и разрушение отростков 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 С). Разрушение плотных контактов между эндотелиоцитами приводит к повышенной парацеллюлярной диффузии через ГОБ, а снижение синтеза таких переносчиков-транспортеров, как GLU-1 (транспортер глюкозы-1) и MSFD2A/NLS1, увеличивает количество транцитозных 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 С). 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 проводилась 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. Перicyты 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. Cycloamine-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 liquide céphalo-rachidien. I. Les rapports entre le liquide céphalo-rachidien 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 Psikiatrii 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. Zlo-kachestvennye opukholi golovnogogo mozga, sochetayushchiesya s gidrotsefaliei. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2009. № 4. C. 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: 10.3171/2013.3.JNS122226
22. Da Ros M, De Gregorio V, Iorio AL, et al. Glioblastoma chemoresistance: the double play by micro-environment 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 Коневага — 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 Копеева — 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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ 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

◆ 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: safarobob@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: safarobob@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: safarobob@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>

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. Tait, 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, Tait 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

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

Rare severe insulin resistance syndromes, such as the Donohue syndrome and Rabson–Mendenhall syndrome, and type A insulin resistance are induced by mutations in the insulin receptor (*INSR*) gene. Donohue and Rabson–Mendenhall syndromes are caused by biallelic mutations in the *INSR* α - and/or β -subunits and are characterized by a severe course, pronounced clinical symptoms, and poor prognosis [1, 2, 4, 6, 15]. Most patients die during the first years of life from recurrent infections alongside severe progressive hypotrophy or hypertrophic cardiomyopathy [6, 7, 13]. Type A insulin resistance, the mildest form with an adolescent onset and a favorable prognosis, is usually associated with heterozygous mutations in the β -subunit of the insulin receptor [1, 4, 15].

The main clinical and laboratory signs of all insulin resistance syndromes include *acanthosis nigricans*, a significant increase in plasma insulin levels in the absence of obesity, progressive diabetes mellitus, and androgen excess. The probability of diabetes onset and its severity depend directly on the degree of insulin resistance [3, 5, 6, 13]. Thus, in the case of Donohue syndrome, neonatal diabetes mellitus generally develops, whereas in patients with type A insulin resistance, diabetes or impaired glucose tolerance is considered one of the latest manifestations and can be well compensated with biguanides (metformin) [10]. Polycystic ovary syndrome and/or stromal hyperthecosis in patients with syndromic forms of insulin resistance rarely occur at an early age. Only isolated clinical cases have been described [6, 9, 12, 13]. Insulin stimulates the hormonal activity of ovarian granulosa and theca cells, which increases the synthesis of sex steroids. The influence of insulin on ovarian steroidogenesis and growth of granulosa cells is realized through insulin receptors and is mediated by the receptors of insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Insulin increases the activity of 17α -hydroxylase and 17α -lyase, key enzymes of androgen biosynthesis in the ovaries, and the level of free testosterone by reducing the synthesis of globulin-binding sex steroids [11, 14–16]. In addition, with hyperinsulinemia, steroidogenesis is activated following an increase in the number of luteinizing hormone receptors in the granulosa. With increased production of androgens, folliculogenesis is disrupted, which results in the formation of multiple small follicles and stromal hyperplasia. The growth effects of insulin on the ovaries are manifested in the stimulation of interstitial cells, thereby increasing their volume [14–16].

The difficulty of treating newborns with syndromic forms of insulin resistance is due to the severity of the disease course, low incidence, and consequently the lack of experience in working with such patients. In this regard, early diagnostics and timely initiation of pathogenetic therapy are extremely important.

To date, the most effective treatment method is the use of recombinant IGF-1 preparations in combination with biguanides [11, 13]. In addition to pathogenetic therapy aimed at reducing insulin resistance, adequate nutritional support and symptomatic therapy are also performed.

CLINICAL CASE

The female patient was born at term on November 14, 2020, with low birth weight and growth retardation (weight, 1760 g [–3.57 SDS]; body height, 45 cm [–1.93 SDS]). Delivery was performed by cesarean section because of worsening intrauterine fetal hypoxia. The Apgar score was 8/8 points.

The anamnesis revealed that it was the second pregnancy (the first child is healthy), associated with chronic placental insufficiency. At weeks 16–17, the mother contracted COVID-19. Ultrasonography revealed pronounced fetal growth retardation at weeks 38–39 (fetal weight, 1948 ± 243 g). The marriage was closely related, without a negative family history of diabetes mellitus.

From birth, the child's condition was of moderate severity. A disproportionate physique was prominent, including relative macrocephaly, limb shortening, pronounced thinning of the subcutaneous fat, muscle hypotrophy, *acanthosis nigricans*, hypertrichosis, developmental anomalies of the facial skull (i.e., a high forehead, large protruding eyes, wide nasal dorsum, wide nostrils, and gum hyperplasia ["elfin face"]), thelarche, macrogenitalism, hypertrophied clitoris, umbilical hernia without signs of strangulation, rectal prolapse, and reduced spontaneous motor activity (Fig. 1). The child had no respiratory or hemodynamic disorders. Breast milk was given in the delivery room, and she received supplementary feeding with formula. From the first days of life, low weight gain was noted despite sufficient enteral nutrition.

On day 7 of life, an ultrasound examination of the abdominal cavity and small pelvis revealed signs of "old" thrombosis of the interlobular veins without damage to the main renal and inferior vena cava, atypical division of the portal vein trunk into branches, and enlarged multifollicular ovaries.

From week 3 of life, the patient's condition sharply deteriorated due to a fever of up to 39°C,

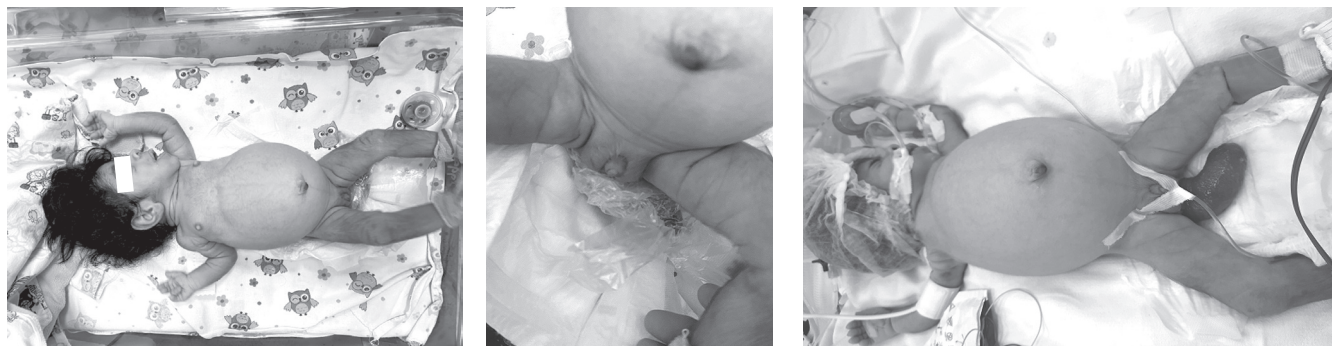


Fig. 1. The appearance of a patient with Donohue syndrome

Рис. 1. Внешний вид пациента с синдромом Донахью

tachycardia, tachypnea, moderate abdominal distension, and acholic stools. The patient stayed in the intensive care unit. Clinical blood tests revealed a decrease in hemoglobin level to 110 g/L, leukocytosis to 23.6–34.2 thousand, and change in the leukogram because of an increase in the stab neutrophil count. The biochemical blood test revealed hypoproteinemia up to 40.0 (Normal range [N] 44–76) g/L; hyperenzymemia with alanine aminotransferase of 60.0 (N 0–40) U/L and aspartate aminotransferase of 62.0 (N 0–40) U/L, gamma-glutamyl transferase of 387.0 (N 9–36) U/L; hyperbilirubinemia with a total bilirubin of 63.5 (N 3.4–20.5) mmol/L and direct bilirubin of 45.4 (N 0.0–8.6) mmol/L. Urinalysis showed marked proteinuria up to 8.8 g/L, erythrocyturia of 10,501.0 cells/ μ L, leukocyturia of 358.0 cells/ μ L, and persistent oxaluria.

The patient received infusions, antibiotic therapy (cefaperazone and vancomycin), and total parenteral nutrition. Further examination revealed persistent hyperglycemia up to 30 mmol/L; according to the acid–base state, signs of metabolic acidosis were observed. Hyperglycemia was accompanied by glycosuria (urinary glucose up to 2000 mg/dL) and ketonuria. The child was diagnosed with neonatal diabetes mellitus. According to vital indications, intravenous administration of common insulin at a rate of 0.05–0.2 units/(kg · h) was started, depending on blood glucose values.

Before the insulin therapy was initiated, the levels of insulin and C-peptide were prohibitively high (insulin > 302.0 μ IU/mL [N 2.0–25.0]; C-peptide > 16.0 ng/ml [0.5–3.2]). During daily monitoring of blood glucose levels against the insulin therapy, significant variability of glycemia during the day from 1.7 mmol/L to 22.0 mmol/L was recorded, and hypoglycemia occurred repeatedly before feeding. Enteral nutrition was restored with an adapted formula product given fractionally through a tube; however, weight gain was poor. Insulin was

gradually decreased, episodes of hypoglycemia became more frequent, and the drug was discontinued. Subsequently, to correct carbohydrate metabolism disorders and increase the sensitivity of peripheral receptors to insulin, biguanide therapy (metformin) at a dose of 70 mg/(kg · day), in four doses, *per os*, was prescribed, which achieved target glycemia levels without significant decrease in insulin and C-peptide levels. In addition, a significant increase in the abdomen volume, constant reducible prolapse of the rectal mucosa, hairiness of the pubic region and armpits, and enlargement of the clitoris were noted. In addition, the patient was diagnosed with congenital heart disease, namely, stenosis of the pulmonary artery valve.

Considering the pronounced signs of hyperandrogenism, karyotyping (46XX karyotype, normal female) and an extended hormonal study revealed 17-hydroxyprogesterone, 1.90 (N 0.1–3.1) ng/mL; luteinizing hormone, 1.11 (N 0.02–8.0) mIU/L; follicle-stimulating hormone, 0.5 (N 0.7–6.7) mIU/L; prolactin, 9.3 (N 2.0–20.0) ng/mL; IGF-1, 395.2 (N 44–206) ng/mL; estradiol, 115.3 pg/mL; testosterone, 0.92 (N 0.03–0.17) nmol/L; and androstenedione, 23.4 (N 0.3–5.0) nmol/L.

On ultrasound examination at the age of 2 months, visualization was complicated. The volume of the abdominal cavity was nearly filled with a heterogeneous volumetric formation represented by multiple cystic structures with hyperechoic septa up to 3 cm³ in volume.

Multislice spiral computed tomography revealed a large cystic multi-chamber lesion originating from the pelvic organs, with clear smooth edges, partitions in the structure (85 × 105 × 90 mm), enlarged kidneys, and rectal prolapse.

Repeated examinations revealed an enlargement of the ovaries. In the pelvic area, with propagation into the abdominal cavity, large cystic formations were located adjacent to each other. The largest one

measured $94 \times 56 \times 65$ mm (straight arrow), with a uniform density of 10–15 HU and a thin capsule. On the right, a lesion measured $42 \times 15 \times 25$ mm (curved arrow) with a uniform density of 10–15 HU and a thin capsule. After intravenous administration of a contrast agent, a more distinct visualization of the cyst capsule was obtained (Fig. 2).

Given that the patient had multiple microanomalies of development, pronounced signs of facial dysmorphism, neonatal diabetes mellitus associated with extremely high levels of insulin and C-peptide, absence of subcutaneous adipose tissue, progressive hypotrophy, clinical and laboratory signs of hyperandrogenism, *acanthosis nigricans*, and multifollicular ovaries, the Donohue syndrome was suspected (leprechaunism). To clarify the diagnosis, a blood sample was sent for molecular genetic testing at the National Research Center for Endocrinology of the Russian Ministry of Health (Moscow). A molecular genetic study (sequencing of the panel “Diabetes mellitus – hyperinsulinism”) revealed type A insulin resistance (PMID:11260230; OMIM 610549), a previously described pathogenic variant of the nucleotide sequence in the exon 3 of *INSR* c.G839A: p.c280y, (HGMD: CH010893) in the homozygous state, confirming a syndromic form of insulin resistance (Donohue syndrome) in the child.

In connection with the progressive deterioration of the condition caused by metabolic disorders associated with neonatal diabetes mellitus, the development of intra-abdominal tension syndrome due to a critical enlargement of the ovaries, pain syndrome, and poor food intake, a case conference was held, followed by a collegial decision to continue drug therapy with biguanides, considering the prescription of recombinant IGF-1 and palliative surgery to reduce the volume of the ovaries.

Under aseptic conditions with endotracheal anesthesia, supraumbilical minilaparotomy was performed, with ovarian cyst puncture on the right and resection of both ovaries (Fig. 3). Laparoscopic hernioplasty and umbilical hernia repair were also performed.

The ovaries measured $4.4 \times 3.5 \times 2.5$ cm on the right and $5.2 \times 4.5 \times 1.5$ cm on the left. On the incision in both ovaries, multiple cysts, with a maximum size of 0.5×0.4 cm, were revealed. The histological examination determined multiple follicular cysts lined with multi-row follicular epithelium with pronounced cell proliferation, dystrophic changes, and luteinization phenomena. A wide layer of large theca cells was adjacent to the follicular cysts. The identified morphological changes corresponded to secondary hyperthecosis (Fig. 4).

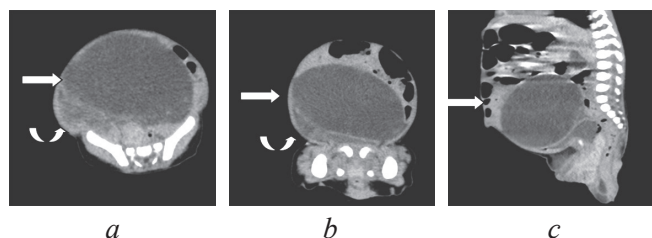


Fig. 2. CT reconstructions: *a* – axial, *b* – coronal, *c* – sagittal projections. Arrows indicate cystic formations

Рис. 2. Результаты мультислайсной спиральной компьютерной томографии. Реконструкции в проекциях: *a* – аксиальной, *b* – коронарной, *c* – сагиттальной. Стрелками обозначены кистозные образования

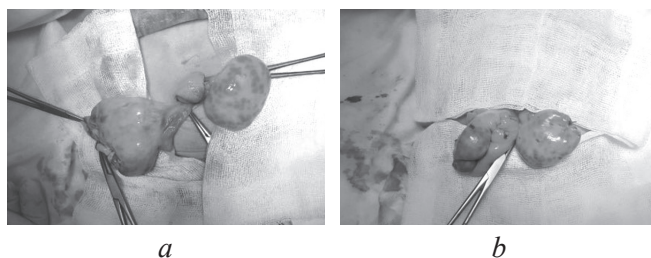


Fig. 3. Surgical treatment: *a, b* – resection of the right ovary; *c* – macropreparation, resected ovaries

Рис. 3. Хирургическое лечение: *a, b* – резекция правого яичника; *c* – макропрепарат, резецированные яичники

During therapy and surgery, the desired result was not achieved. The postoperative ultrasound examination of the pelvic organs revealed rapidly enlarging cystic ovaries (Table) and kidneys, and rectal prolapse was noted over time. The abdominal circumference reached 40 cm, with persisting intra-abdominal tension syndrome.

Given the progressive enlargement of the ovaries, worsening intra-abdominal tension, and deterioration of the general condition, surgical interventions were repeated, including bilateral laparoscopic adnexectomy and elimination of the rectal prolapse (Delorme surgery). The postoperative course was uneventful. The girl was discharged with adequate weight gain and controlled glycemia.

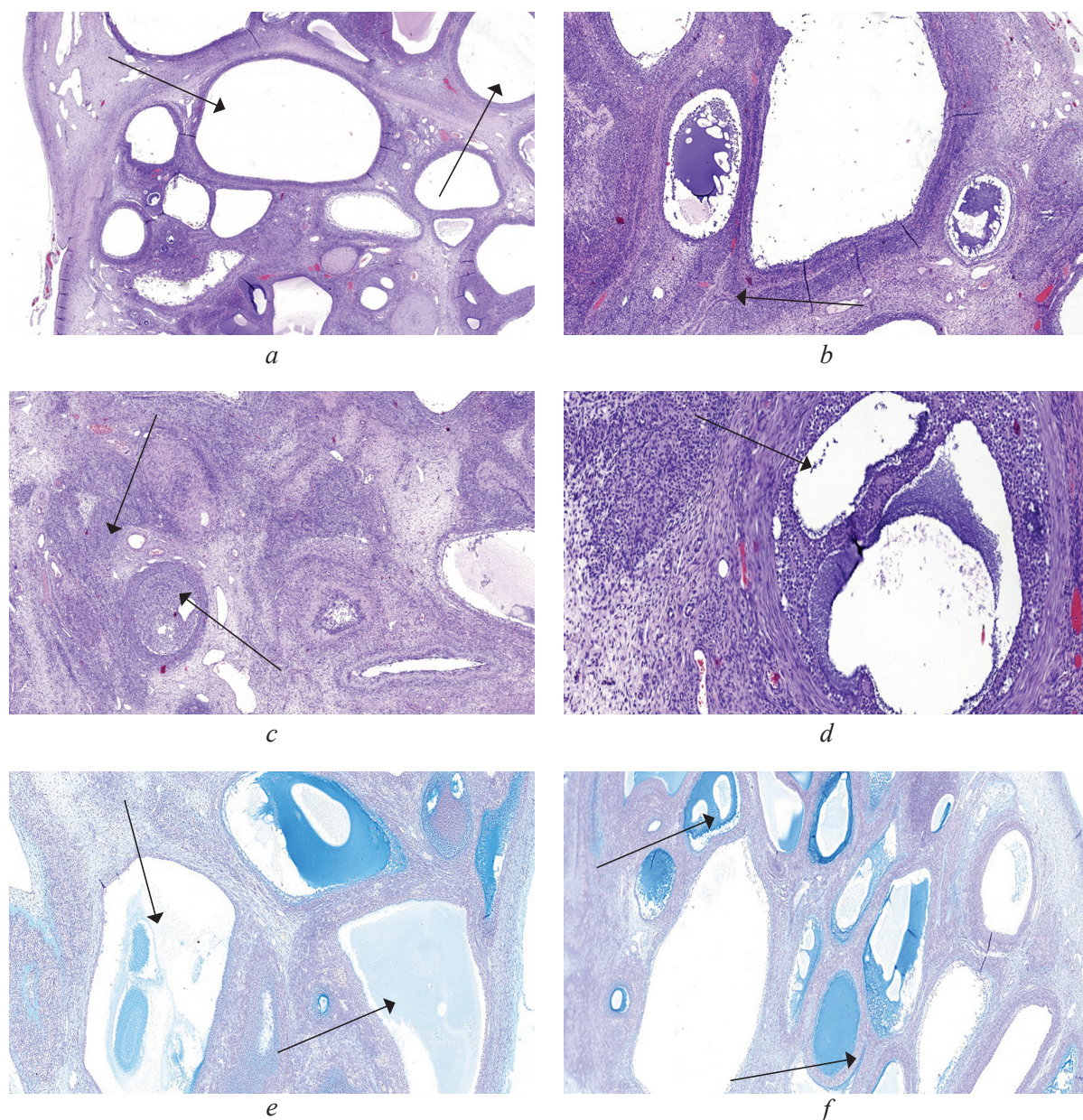


Fig. 4. Micropreparation. Ovarian tissue: *a* – staining hematoxylin-eosin. Magnification $\times 25$. Big and small follicular cysts (arrows), the wall is formed by fibrous connective tissue; *b* – staining hematoxylin-eosin. Magnification $\times 40$. Big and small follicular cysts (arrow), the wall is formed by fibrous connective tissue; *c* – staining hematoxylin-eosin. Magnification $\times 20$. Cysts with luteinization, theca cells (arrows); *d* – staining hematoxylin-eosin. Magnification $\times 40$. Cysts with luteinization, theca cells (arrow); *e* – staining: alcyon blue. Magnification $\times 40$. 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 alcyon blue. Magnification $\times 40$. Big and small follicular cysts (arrows), the wall is formed by fibrous connective tissue; the cyst lumen has basophilic alcyon-positive content

Рис. 4. Микропрепарат. Ткань яичника: *a* – окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 25$. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелки), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; *b* – окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелка), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; *c* – окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$. Кисты с явлениями лютеинизации, тека-клетки (стрелки); *d* – окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$. Кисты с явлениями лютеинизации, тека-клетки (стрелка); *e* – окраска альциановым синим. Ув. $\times 40$. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелки), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; выстилка кист представлена многоядным фолликулярным эпителием; *f* – окраска альциановым синим. Ув. $\times 40$. Крупные и мелкие фолликулярные кисты (стрелки), стенка представлена волокнистой соединительной тканью; в просветах кист базофильное альциан-положительное содержимое

Table / Таблица

Ovarian size growth during the observation period
Объем яичников после двусторонней резекции яичников по данным ультразвукового исследования

Indicator / Показатель	Observation period, days / Период наблюдения, сут				
	45	51	67	79	100
The right ovary, cm ³ / Правый яичник, см ³	9.14	14.54	17.39	19.41	22.90
The left ovary, cm ³ / Левый яичник, см ³	—	12.85	13.61	19.47	42.36

DISCUSSION

This study presents a clinical case of insulin resistance syndrome in a child with neonatal diabetes mellitus and polycystic (hyperthecosis) ovaries.

The causes of insulin resistance in newborns and young children are hereditary diseases associated with variants in *INSR*, such as Donohue and Rabson–Mendenhall syndromes. Mutations in the *INSR* α -subunit are more common in patients with Donohue syndrome, whereas mutations in the β -subunit are more common in patients with Rabson–Mendenhall syndrome. Insulin resistance type A is generally associated with heterozygous mutations in the β -subunit of the insulin receptor, with adolescent onset, less pronounced clinical manifestations, and a favorable prognosis for life [1, 4, 6, 15].

Our patient had a pathogenic homozygous variant of *INSR* c.G839A: p.c280y (HGMD: CH010893), previously described for type A insulin resistance, localized in exon 3 in the β -subunit of the insulin receptor. Probably, it was the biallelic nature of the mutation that determined the early onset and severity of the disease, which are characteristic of Donohue syndrome.

Severe insulin resistance that develops in Donohue syndrome leads to a significant increase in blood levels of insulin, impairment of intracellular glucose uptake, depletion of insulin-dependent adipose and muscle tissues, and atrophy. In addition, changes in *INSR* were assumed to result in impaired IGF-1 and somatotrophic hormone functions in some tissues and may cause growth retardation in patients with Donohue syndrome [8, 14].

Our patient had pronounced thinning of the subcutaneous fat, muscle hypotrophy, and growth retardation. She also had other phenotypic signs of the syndrome, such as *acanthosis nigricans*, hypertrichosis, developmental anomalies of the facial skull (high forehead, large protruding eyes,

wide nasal dorsum, wide nostrils, gum hyperplasia, large mouth, and pseudoacromegaly [“elfin face”]), thelarche, macrogenitalism, hypertrophied clitoris, umbilical hernia without signs of strangulation, rectal prolapse, distended abdomen, liver enlargement, and ovarian cystic changes.

Along with the phenotypic aspects, the child had metabolic and hormonal disorders, including neonatal diabetes mellitus associated with hyperinsulinemia and hyperandrogenism. The course of diabetes mellitus was extremely labile. Carbohydrate metabolism disorders were manifested by an increase in both basal and postprandial blood glucose levels. Hypoglycemia, described in other patients with Donohue syndrome, occurred in intervals between feedings. At the initial stage of the correction of metabolic changes, insulin therapy was prescribed; however, after laboratory confirmation of the insulin resistance syndrome, the patient was successfully switched to biguanide therapy (metformin).

This clinical case is characterized by the development of polycystosis (hyperthecosis) of the ovaries in a newborn child. The severity of the condition was due to the development of intra-abdominal tension syndrome caused by rapid growth. The huge ovaries filled the entire abdominal cavity and squeezed the internal organs, which led to respiratory failure, dysphagia, and prolapse of the rectal mucosa. The literature describes the mechanisms of action of insulin, which increases the synthesis of androgen. Insulin has a direct effect on ovarian theca cells, similar to the effect of luteinizing hormone, being an independent mitogen of granulosa cells in the absence of gonadotropin-dependent ovarian function. With increased production of androgens, folliculogenesis is disrupted, which induces the formation of multiple follicles and stromal hyperplasia. In women with polycystic ovary syndrome associated with hyperinsulinemia, ovarian enlargement may have a similar

pathogenesis. In addition, insulin increases the levels of free testosterone by reducing the synthesis of globulin-binding total steroids.

A similar case of giant ovarian cysts associated with severe insulin resistance in a girl with Donohue syndrome was previously described [10]. The patient's condition was stable and did not require surgery. Against high doses of insulin in combination with biguanides, significant regression in ovarian size was achieved by the age of 15 months. In our case, surgery was performed according to vital indications.

CONCLUSION

This clinical case demonstrates the effect of hyperinsulinemia on androgen-dependent ovarian tissue in patients with insulin resistance syndrome. This is an important confirmation of the independent effect of insulin on the ovarian stroma as one of the key links in the pathogenesis of the formation of multifollicular ovaries. The difficulty of monitoring and treating these patients is attributed to the low prevalence, lack of practice of conservative therapy, and little experience with surgical interventions in such patients. Timely genetic verification is needed to determine the optimal, personalized approach to patient management and provide timely medical genetic counseling.

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.

REFERENCES

- 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
- Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. *Rukovodstvo po perinatologii*. Saint Petersburg: Inform-Navigator, 2015. 1216 p. (In Russ.)
- Kuraeva TL, Zil'berman LI, Titovich EV, Peterkova VA. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):20–27. (In Russ.) DOI: 10.14341/2072-0351-6246
- 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
- Strukov EL, Pokhlebkina AA. Diabetes. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects. *University therapeutic journal*. 2020;2(3):42–48. (In Russ.)
- 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
- 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
- Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Women's Health*. 2009;5(5):529–542. DOI: 10.2217/WHE.09.39
- 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
- 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
- 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
- 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
- Lai L, Mikhichi A, Ryabets-Lienhard A, et al. Reversible severe ovarian enlargement in an infant with signifi-

- cant insulin resistance. *Radiol Case Rep.* 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
- 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. Tuhani 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

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-

◆ 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. Taitis — 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: pozdneyakovalex@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

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

◆ 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: pozdneyakovalex@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

Анна Александровна Малышева — акушер-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

◆ Information about the authors

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

◆ Информация об авторах

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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. Баринаова¹, И.О. Буштырева², А.А. Абовян², Н.Б. Кузнецова¹,
А.Е. Шаталов³, Т.Л. Боташева¹¹ 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: Баринаова 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. Barinova¹, Irina O. Bushtyрева², Alena A. Abovyan², Natalya B. Kuznetsova¹,
Alexandr E. Shatalov³, Tatyana L. Botasheva¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

² LLC "Clinic of Professor Bushtyрева", Rostov-on-Don, Russia;

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

For citation: Barinova VV, Bushtyрева 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, лишённые 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, метоклопроамид, 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 метоклопроамид, 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 доплеровскому 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 С. Ткань молочных желез неоднородно уплотнена за счет железистого компонента в виде отдельных уплотнений, расположенных диффузно и симметрично. Фиброзный компонент в виде петливой структуры диффузно представлен. Визуализируются неизменные сосуды. Узловые образования достоверно не выявлены. Ретромаммарное пространство без особенностей. В выведенных подмышечных областях лимфоузлы не визуализируются. Заключение: «ACR тип С. 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 С) 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, acquisi-

tion, 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. Galactagogues: Drugs to induce lactation // *J Hum Lact.* 1996. Vol. 12, No. 1. P. 55–57. DOI: 10.1177/089033449601200113
12. Gabay M.P. Galactagogues: 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-García 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
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, Polyamina 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, vseмирnaya organizatsiya zdavookhraneniya. *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. Galactagogues: Drugs to induce lactation. *J Hum Lact.* 1996;12(1):55–57. DOI: 10.1177/089033449601200113
12. Gabay MP. Galactagogues: Medications that induce. *J Hum Lact.* 2002;18(3):274–279. DOI: 10.1177/089033440201800311
13. Cazorla-Ortiz G, Obregón-Guitérrez N, Rozas-García 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

REFERENCES

1. rosstat.gov.ru [Internet]. *Grudnoe vskarmlyvanie 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 vskarmlyvanie detei: kul'turno-istoricheskoe nasledie.* Moscow: Pediatr, 2017. P. 159–177. (In Russ.)

◆ 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: butterfly.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. Bushtyрева — MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director. LLC "Professor Bushtyрева'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 Bushtyрева LLC, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: butterfly.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

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. Лаптиева, 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., Лаптиева 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 (ХР) – 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 гомизиготном 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 *ХР*.

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*, ХР) — 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 ХР 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 пиридина 6–4 и димеры циклобутан-пиридина), 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 ХР (ХРА-ХРГ плюс ХРV), 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].

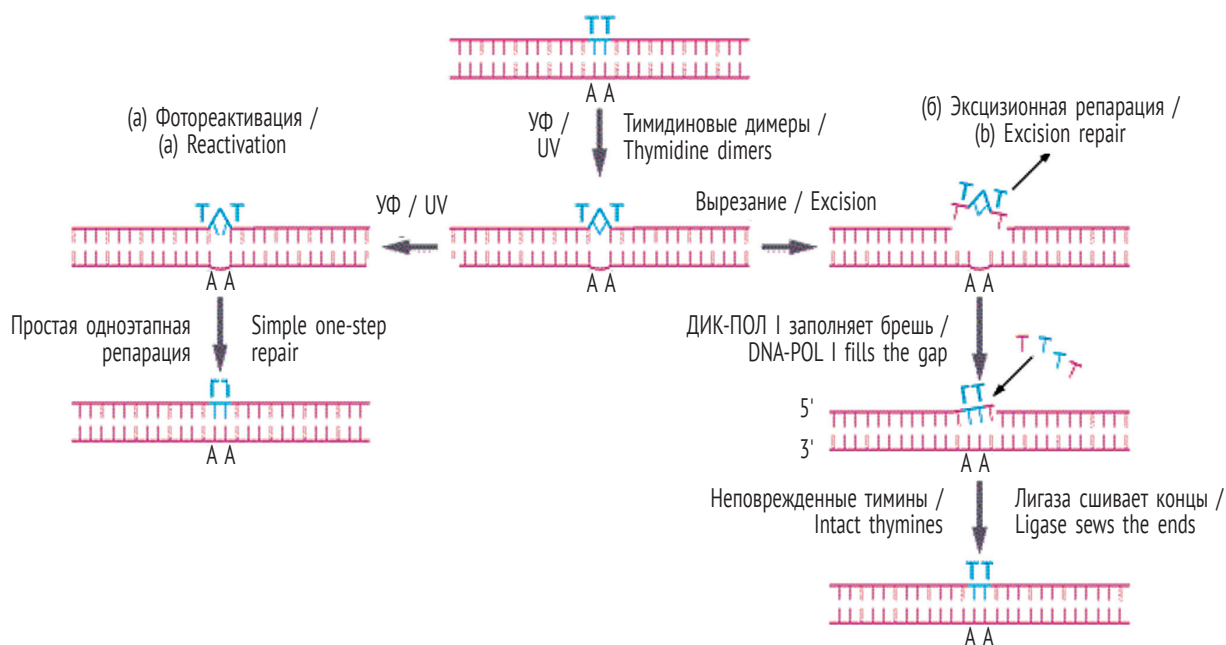


Рис. 1. Механизмы репарации повреждений в ДНК, вызванных УФ-излучением [22]

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
<i>XPA</i>	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
<i>XPB/ERCC3</i>	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
<i>XPC</i>	Белок распознает глобальные дефекты генома / Protein recognizing global genome defects	XP-C	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer
<i>XPB/ERCC2</i>	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
<i>XPE/DDB2</i>	Белок распознает глобальные дефекты генома / Protein recognizing global genome defects	XP-E	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
<i>XPF/ERCC4</i>	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
<i>XPG/ERCC5</i>	Эндонуклеаза, разрезающая поврежденную ДНК / Endonuclease that incise damaged DNA	XP-G	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
<i>XPV/POLH</i>	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
<i>ERCC1</i>	Образует эндонуклеазу вместе с <i>XPF/ERCC4</i> , которая разрезает поврежденную ДНК для восстановления / Forms an endonuclease together with <i>XPF/ERCC4</i> that incises damaged DNA for repair	XP, CS, COFS	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
<i>CSA/ERCC8</i>	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
<i>CSB/ERCC6</i>	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
<i>GTF2H5</i>	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
<i>TTDN1 / C7orf11</i>	Регулирует митоз и цитокinesis / 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 *XPB* (*ERCC5*) и белок репликации А (RPA) (рис. 2). Эндонуклеазы *XPF* (*ERCC4*) и *XPB* (*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 ком-плементации [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 ком-плементации 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 *XPB* 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

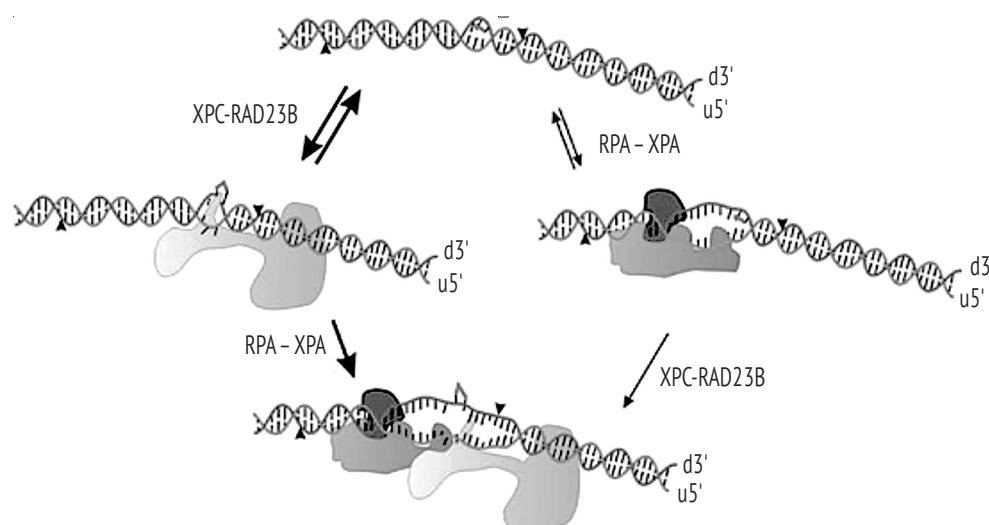


Рис. 2. Инициация сборки комплексов белков при эксцизионной репарации ДНК. Белковые комплексы нарушают двуцепочечное строение ДНК путем вставки b-хайплина. Далее комплекс XPC-RAD23B (светло-серый) встраивается в позицию последнего белка. Схожая инициация наблюдается при встраивании комплекса RPA – XPA (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 А, В, D и G, как правило, имеют ожоги с образованием пузырей при минимальном воздействии солнца; в то время как в группах С, Е 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 (лентигозная 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 лентигозной 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 воз-

можной 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 В 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 открытые 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].

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



Рис. 3. Поражение кожи у пациентки
Fig. 3. Skin lesions in a patient

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 экзона. 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 гомизиготном 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 A (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 (gnomADv3.1.1)
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. Бельшева 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., Мильявская 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/biol-ogy/scarr/Research.html>

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alekseeva EI, et al. *Pediatrics: National's 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/jiapsJIAPS_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 Лаптев — 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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ 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

◆ 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 Милевская — 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 Dermatovenereology. 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 Dermatovenereology. 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 Dermatovenereology department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Bolena2007@rambler.ru



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 AY. 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 происхо-

дит 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 наличие взаимодействия 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 локализованы 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. Полу жирным 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 ми-

нимально — 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 партнера 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 относи-

тельная 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 ран-

него 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 ПГПУ. 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. Сульдьякина Н.В. Отношение женщин к позднему деторождению и материнству // Огарев-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.
- motherhood with major life motives and values in young female students. *Vestnik PGGPU. Ser. 1. Psikhologicheskies 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-Tsent, 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. Zmievskaaya 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 reproductivnykh ustanovok v shkol'nom vozraste. *Interiial*. 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 parenthoods as 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.)

REFERENCES

1. Arkhireeva TV. Metodika izmereniya roditel'skikh ustanovok i reaktsii. *Voprosy Psichologii*. 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

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. *Seimeinyi diagnost 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 ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать

договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>.

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте на электронный адрес редакции nl@eco-vector.com или через online-формы <http://gpma.ru/science/pediatr>, <http://journals.eco-vector.com/index.php/pediatr>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word («Файл» — «Просмотреть свойства документа» — «Статистика»). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

2. Структура рукописи должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

2.1. Русскоязычная аннотация

- **Название статьи.**

- **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставятся перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

- **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и И. О. Ф. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть от 100 до 300 слов.

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

2.2. Англоязычная аннотация

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

- **Author names.** И. О. Ф. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

Все термины на латинском языке выделяются в статье курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например, $n = 20$, $p < 0,05$).

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

2.4. Дополнительная информация (на русском, английском или обоих языках)

- **Информация о конфликте интересов.**

Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или рабо-

та в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных, или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов НЕ является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- **Информация о финансировании.** Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- **Благодарности.** Авторы могут выразить благодарность людям и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

2.5. Список литературы. В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 30, в обзорах — до 60 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.

- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «... , и др.» или «... , et al.»). Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала на русском языке ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

- Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

- англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

- русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)

Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

- Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisins- og jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифами и т. д., если у статьи есть ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, отыскав статью на eLibrary.ru. Например:

- Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА, то нужно ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]). Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке

следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <http://ru.translit.net/?account=bgn>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее – выходные данные: год;том(номер);страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Например:

• Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., и др. Иммуногенетика сахарного диабета I типа — от фундаментальных исследований к клинике // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т. 67. — № 1 — С. 75. [Alekseev LP, Dedov II, Khaitov RM, et al. Immunogenetika sakharnogo diabeta I tipa — ot fundamental'nykh issledovaniy k klinike. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012;67(1):75. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i1.114.

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В. Современная сахароснижающая терапия // Проблемы эндокринологии. — 2010. — Т. 58. — № 4. — С. 91–103. [Shestakova MV. Modern hypoglycaemic therapy. *Problemy endocrinologii*. 2010;62(4):91-103. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201058491-103.

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. doi: 10.1056/nejmsb020632.

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. — М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем /

Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. — М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Материалы конференции

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе / Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnoy mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Тезисы в материалах конференции

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Диссертации

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovaniye izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

2.6. Информация об авторах. Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полно-

стью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну). Отдельно следует выделить (значком *) автора для связи с авторским коллективом и только для него указать контактный e-mail. Адреса и телефоны, а также e-mail других авторов в полном тексте рукописи указывать не следует.

Английский язык и транслитерация. При публикации статьи часть или вся информация должна быть дублирована на английский язык или транслитерирована (написана латинскими буквами). При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names /Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press, как "British Standard". Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. **Заголовки к таблицам должны быть приведены на двух языках — русском и английском.**

Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

Подрисуночные подписи должны быть на двух языках — на русском и английском. Например:

Рис. 1. Вес плаценты у детей пациенток основной и контрольной групп

Fig. 1. Weight of the placenta in children of the patients of the main and control groups

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая

должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

Сокращения. Все используемые аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях к таблицам и подписям к рисункам с указанием на использованные статистические критерии (методы) и параметры статистической 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>.