2024 16+
ТОМ 15 Volume
Выпуск 6 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей
https://journals.eco-vector.com/pediatr

Редакционная коллегия

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

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

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

А.Г. Васильев (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

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

В.А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ 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., зам. директора по медицинской части (травматология и ортопедия), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (Санкт-Петербург).

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

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

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (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).

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 (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova – Scientific 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. 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), Deputy Director for Medical Affairs (Traumatology and Orthopedics), Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyanitov – Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР
Pediatrician (St. Petersburg)
Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге
ISSN 2079-7850
eISSN 2587-6252
Key title: Pediatr (Sankt-Peterburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год
Учредители: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

ООО «Эко-Вектор»

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

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

Подписка на электронную версию журнала:
https://journals.eco-vector.com/pediatr/about/subscriptions

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

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

Издатель:
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., д. 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,
e-mail: nl@eco-vector.com

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 12,75.
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 № 5-3218-lv.
Подписано в печать 27.12.2024
Выход в свет 15.01.2025

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

© Эко-Вектор, 2024

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

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

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

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

В.Г. Часныk — 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).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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).

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).

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), 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).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.О. Иванов, Е.В. Бем, А.С. Панченко, Е.Н. Балашова, Г.Н. Чумакова, М.И. Левaднева, И.В. Мызникова, С.Е. Павлова, Л.А. Романова, Л.А. Федорова, Е.Е. Яковлева

Практические рекомендации для неонатологов и педиатров «Врожденная уреаплазменная, микоплазменная и хламидийная инфекции» (Проект клинических рекомендаций для обсуждения специалистами) 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.М. Козарезова, Н.Н. Климкович, О.В. Красько, Т.М. Юрага

Возможности использования оценки ретикулоцитарных индексов для назначения медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных 25

Н.Н. Каладзе, О.К. Алёшина, Н.А. Ревенко, О.Д. Лебедева, Н.П. Мишин

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию 33

Е.В. Недуруев, В.А. Сергеева, А.М. Михайлов, К.С. Краснов

Применение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетата в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов гинекологического и урологического профиля 41

ОБЗОРЫ

А.А. Прохорычева, А.И. Будько, О.М. Игнатова, Ю.И. Вечерская, С.А. Фокин, М.А. Пахомова, А.Г. Васильев, А.П. Трашков

Модели черепно-мозговой травмы: современные подходы, классификация и перспективы исследования 49

А.И. Будько, А.А. Прохорычева, О.М. Игнатова, Ю.И. Вечерская, С.А. Фокин, М.А. Пахомова, А.Г. Васильев, А.П. Трашков

Глимфатическая система: методы изучения, роль при нейродегенеративных заболеваниях и новообразованиях головного мозга. 63

А.А. Полякова, Н.А. Соколович, А.Г. Васильев

Обоснование панели биомаркеров для прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе современных взглядов на патофизиологические молекулярно-клеточные механизмы периимплантита 73

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.М. Суслов, Д.О. Иванов, Д.И. Руденко, Л.Н. Либерман, Г.А. Суслова

Клинический случай, динамика течения заболевания у пациента с мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса, обусловленной мутацией в гене *SYNE2* 83

КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

В.В. Бочаров, А.М. Шишкова, Е.С. Цыганкова, Ю.С. Черная

Факторная структура Опросника посттравматического роста и посттравматического обесценивания на русскоязычной выборке родственников пациентов с церебральной патологией 93

— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

EDITORIAL

D.O. Ivanov, E.V. Bem, A.S. Panchenko, E.N. Balashova, G.N. Chumakova, M.I. Levadneva, I.V. Myznikova, S.E. Pavlova, L.A. Romanova, L.A. Fedorova, E.E. Yakovleva

Practical recommendations for neonatologists and pediatricians “Congenital ureaplasma, mycoplasma and chlamidia infections” (Draft of clinical recommendations for discussion by specialists) 5

ORIGINAL STUDIES

A.M. Kozarezova, N.N. Klimkovich, O.V. Krasko, T.M. Yuraga

Possibilities of using reticulocyte indices for prescribing prevention of early anemia of prematurity 25

N.N. Kaladze, O.K. Aleshina, N.A. Revenko, O.D. Lebedeva, N.P. Mishin

Functional condition of the cardiovascular system in children who have had a new coronavirus infection 33

E.V. Neduruev, V.A. Sergeeva, A.M. Mikhailov, K.S. Krasnov

Use of tyrosyl-D-arginil-phenylalanyl-glycine amide acetate in the early postoperative period in gynecological and urological cancer patients 41

REVIEWS

A.A. Prohorycheva, A.I. Budko, O.M. Ignatova, Ju. I. Vecherskaya, S.A. Fokin, M.A. Pakhomova, A.G. Vasiliev, A.P. Trashkov

Models of traumatic brain injury: modern approaches, classification, and research perspectives 49

A.I. Budko, A.A. Prohorycheva, O.M. Ignatova, Ju. I. Vecherskaya, S.A. Fokin, M.A. Pakhomova, A.G. Vasiliev, A.P. Trashkov

The glymphatic system: methods of study, role in neurodegenerative diseases and brain tumors 63

A.A. Polyakova, N.A. Sokolovich, A.G. Vasiliev

Substantiation of a panel of biomarkers for predicting and evaluating the effectiveness of dental implantation based on modern views on the pathophysiological molecular and cellular mechanisms of peri-implantitis 73

CLINICAL OBSERVATION

V.M. Suslov, D.O. Ivanov, D.I. Rudenko, L.N. Lieberman, G.A. Suslova

Clinical case, dynamics of the disease in a patient with Emery–Dreyfus muscular dystrophy caused by a mutation in the *SYNE2* gene 83

CLINICAL PSYCHOLOGY

V.V. Bocharov, A.M. Shishkova, E.S. Tsygankova, Yu.S. Chernaya

Factor structure of the Posttraumatic Growth and Posttraumatic Depreciation Inventory — Expanded version on the russian-language sample of relatives of patients with cerebral pathology 93

— Open Access online

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1565-23

Практические рекомендации для неонатологов и педиатров «Врожденная уреаплазменная, микоплазменная и хламидийная инфекции» (Проект клинических рекомендаций для обсуждения специалистами)

Д.О. Иванов[1], Е.В. Бем[1], А.С. Панченко[1], Е.Н. Балашова[2], Г.Н. Чумакова[1], М.И. Левaднева[1], И.В. Мызникова[1], С.Е. Павлова[1], Л.А. Романова[1], Л.А. Федорова[1], Е.Е. Яковлева[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Врожденная хламидийная инфекция развивается в результате интранатальной передачи возбудителя *Chlamidia trachomatis* от матери к плоду, чаще протекает в виде конъюнктивита, симптомы которого появляются на 2–3-й неделях жизни ребенка, или атипичной пневмонии, развивающейся на 2–3-м месяце жизни младенца. Для клинической картины пневмонии характерен навязчивый приступообразный коклюш-подобный кашель с умеренно выраженным симптомом интоксикации. Описаны редкие проявления и осложнения хламидийной инфекции в виде энцефалита, миокардита, рецидивирующего среднего отита у детей в возрасте до 6 мес. Врожденная уреаплазменная и микоплазменная инфекция, вызванная патогенными или условно-патогенными видами урогенитальных микоплазм и уреаплазм, чаще протекает в виде атипичной пневмонии, которая развивается на 2–3-й неделе жизни ребенка. Характерно постепенное начало катарального синдрома с присоединением сухого, интенсивного приступообразного кашля с умеренно выраженным синдромом интоксикации. У недоношенных детей течение заболевания более тяжелое, описаны случаи менингита, сепсиса, миокардита. Уреаплазменная инфекция является одним из независимых факторов риска развития бронхолегочной дисплазии и ретинопатии у недоношенных детей. Основной критерий диагностики врожденной уреаплазменной, микоплазменной или хламидиозной инфекции — это выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты возбудителя в биологических средах методом полимеразной цепной реакции при наличии клинических и/или лабораторных данных. Для лечения хламидийной, уреаплазменной и микоплазменной инфекций у новорожденных и детей раннего возраста в большинстве случаев используют антибактериальные препараты из группы макролидов. Длительность курса терапии и способ введения зависят от тяжести клинических проявлений инфекции у ребенка, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Ключевые слова: врожденная уреаплазменная инфекция; врожденная микоплазменная инфекция; врожденная хламидийная инфекция; хламидийный конъюнктивит; атипичная пневмония; уреаплазменный менингит; новорожденные.

Как цитировать

Иванов Д.О., Бем Е.В., Панченко А.С., Балашова Е.Н., Чумакова Г.Н., Левaднева М.И., Мызникова И.В., Павлова С.Е., Романова Л.А., Федорова Л.А., Яковлева Е.Е. Практические рекомендации для неонатологов и педиатров «Врожденная уреаплазменная, микоплазменная и хламидийная инфекции» (Проект клинических рекомендаций для обсуждения специалистами) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 6. С. 5–23. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1565-23

Рукопись получена: 28.10.2024 **Рукопись одобрена:** 29.11.2024 **Опубликована online:** 30.12.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1565-23

Practical recommendations for neonatologists and pediatricians “Congenital ureaplasma, mycoplasma and chlamidia infections” (Draft of clinical recommendations for discussion by specialists)

Dmitry O. Ivanov[1], Elena V. Bem[1], Alexandra S. Panchenko[1], Ekaterina N. Balashova[2], Galina N. Chumakova[1], Marina I. Levadneva[1], Irina V. Myznikova[1], Svetlana E. Pavlova[1], Larisa A. Romanova[1], Larisa A. Fedorova[1], Ekaterina E. Yakovleva[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Congenital chlamydia infection develops as a result of the intranatal transmission of the pathogen Chlamydia trachomatis from mother to fetus, more often occurs in the form of conjunctivitis, symptoms of which appear in the second to third weeks of a child’s life, or atypical pneumonia developing at 2–3 months of an infant’s life. The clinical picture of the pneumonia is characterized by an obsessive paroxysmal whooping pertussis-like cough with a moderately pronounced symptom of intoxication. Rare manifestations and complications of chlamydial infection in the form of encephalitis, myocarditis, recurrent otitis media in children under 6 months of age are described. Congenital ureaplasma and mycoplasma infection caused by pathogenic or opportunistic types of urogenital mycoplasmas and ureaplasmas more often occurs in the form of atypical pneumonia, which develops in 2–3 weeks of a child’s life. It is characterized by a gradual onset with catarrhal syndrome with the addition of a dry, intense paroxysmal cough with a moderately pronounced intoxication syndrome. In premature infants, the course of the disease is more severe, cases of meningitis, sepsis, and myocarditis have been described. Ureaplasma infection is one of the independent risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy in premature infants. The main criterion for the diagnosis of congenital ureaplasma, mycoplasma or chlamydia infection is the isolation of the deoxyribonucleic acid of the pathogen in biological media by polymerase chain reaction in the presence of clinical and/or laboratory data For the treatment of chlamydia, ureaplasma and mycoplasma infections in newborns and young children, antibacterial drugs from the macrolide group are used in most cases The duration of the course of therapy and the method of administration depends on the severity of the clinical manifestations of infection in the child, the results of laboratory and instrumental studies.

Keywords: congenital ureaplasma infection; congenital mycoplasma infection; congenital chlamydia infection; chlamydial conjunctivitis; atypical pneumonia; ureaplasma meningitis; newborns.

To cite this article

Ivanov DO, Bem EV, Panchenko AS, Balashova EN, Chumakova GN, Levadneva MI, Myznikova IV, Pavlova SE, Romanova LA, Fedorova LA, Yakovleva EE. Practical recommendations for neonatologists and pediatricians “Congenital ureaplasma, mycoplasma and chlamidia infections” (Draft of clinical recommendations for discussion by specialists). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(6):5–23. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1565-23

Received: 28.10.2024 **Accepted:** 29.11.2024 **Published online:** 30.12.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Хламидийная инфекция новорожденных — инфекционное заболевание, развившееся в результате интранатальной или реже антенатальной передачи возбудителя *Chlamidia trachomatis* от матери к плоду, чаще всего протекающее в виде конъюнктивита или пневмонии.

Заболевания новорожденных, обусловленные урогенитальными микоплазмами и уреаплазмами, — это инфекционные заболевания детей неонатального периода или раннего детского возраста, вызванные различными патогенными и условнопатогенными видами микоплазм и уреаплазм (*Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum)*, протекающие в виде пневмонии, менингита, сепсиса или других заболеваний, передающихся главным образом в антенатальном периоде.

Mycoplasma pneumoniae — это причина развития внебольничной пневмоний у детей, чаще школьного возраста, есть единичные сообщения о развитии пневмоний у новорожденных.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хламидии (лат. *Chlamydiae*) — тип и класс бактерий, вид патогенного для человека рода *Chlamydia*, грамотрицательные бактерии, относятся к облигатным внутриклеточным паразитам, содержат рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), клеточную стенку и рибосомы, размер 250–1500 нм [5, 58].

Хламидии обладают гемагглютинирующей и токсической активностью, относительно устойчивы во внешней среде. Существование хламидий в двух формах — элементарное тельце (ЭТ) и ретикулярное тельце (РТ) — и длительный цикл роста объясняет развитие как острых, так и латентных форм заболевания, поэтому для ликвидации инфекции необходимо лечение препаратами с длительным периодом полувыведения или продолжительным курсом [6].

Главные носители хламидий — человек, млекопитающие, птицы [1]. Патогенные для человека следующие виды хламидий: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumonia, Chlamydia psitacci*. Для периода новорожденности характерны *Chlamydia trachomatis*.

Chlamydia trachomatis *(C. trachomatis* встречается только у людей, существует 15 серотипов *C. trachomatis*. Серотипы *C. trachomatis* A, B, Ba, C — возбудители трахомы; O-K — урогенитального хламидиоза; L1, L2, L3 — венерической лимфогранулемы.

Неонатальная инфекция обычно вызывается *C. trachomatis* серотипов от D до K, являющихся основными серотипами, вызывающими заболевания половых органов у взрослых [7, 54]. У 70–95 % женщин, инфицированных *C. trachomatis*, отмечено асимптомное течение заболевания [3]. У беременных женщин хламидиоз может протекать также бессимптомно, клинические проявления могут развиться на любом сроке беременности. В I триместре наиболее характерные осложнения — угрожающий выкидыш, неразвивающаяся беременность и спонтанный аборт. Во II и III триместрах угроза прерывания беременности может протекать длительно, а токолитическая терапия дает, как правило, нестойкий эффект. В случаях инфицирования амниотических оболочек может развиться многоводие, специфическое поражение плаценты (плацентит), плацентарная недостаточность, гипоксия плода. Для беременных с хламидийной инфекцией и фетоплацентарной недостаточностью первичные ее проявления — нарушения внутриплацентарного кровотока [3]. Характерно преждевременное излитие околоплодных вод, повышен риск преждевременных родов, рождения ребенка с низкой массой тела, мертворождение [10, 18, 54].

Основной путь передачи *C. trachomatis* новорожденным детям — восходящий, при контакте с генитальной флорой инфицированной матери во время вагинальных родов [13, 14]. Передача заболевания от матери к ребенку происходит примерно у 23–70 % младенцев, рожденных инфицированными матерями. Инфекция может возникать вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек, непосредственно попадая в носоглотку и легкие младенца. Описаны редкие случаи заражения *C. trachomatis* младенцев, родившихся с помощью кесарева сечения [60]. От 35 до 50 % младенцев, рожденных матерями с положительным результатом теста на хламидиоз, заболевают хламидийным конъюнктивитом, а от 11 до 20 % новорожденных — пневмонией [78].

Микоплазмы — класс бактерий, одноклеточных микроорганизмов без клеточной стенки. Отличительные черты микоплазм: малые размеры, близкие к размерам вирусов; содержание в клетках ДНК и РНК; размножение путем бинарного деления; полиморфизм клеток. Микоплазмы способны как к внутриклеточному, так и к внеклеточному размножению. Патогенность микоплазм определяется большой их подвижностью и способностью прикрепляться к различным клеткам хозяина, оказывая токсическое и деструктивное действие.

Организм человека может быть колонизирован 16 видами микоплазм, из которых наибольшее практическое значение имеют следующие виды: *M. pneumoniae, M. hominis u M. genitalium.* Осложнениями хронической урогенитальной микоплазменной инфекции у женщин могут быть: бесплодие, невынашивание беременности, хорионамнионит, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды, послеродовый эндомиометрит [2, 86].

M. genitalium — патогенный микроорганизм, обладающий тропностью к цилиндрическому эпителию, вызывает урогенитальные заболевания у взрослых, заболевания легких у новорожденных детей.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1565-23

M. hominis, U. urealyticum, *U. parvum* относятся к условно-патогенным микроорганизмам, которые при неблагоприятных обстоятельствах, в том числе при ослаблении иммунитета женщины, могут вызывать воспалительные заболевания органов малого таза, приводящие к бесплодию и осложнениям беременности (преждевременный разрыв околоплодных оболочек, хориоамнионит, преждевременные роды) [20]. *M. hominis* встречается у женщин с частотой 21–53 % [82, 86, 87]. *U. urealyticum* может быть обнаружена на слизистых оболочках шейки матки или влагалища с частотой 40–80 %, колонизация у беременных женщин достигает 80 %. Возможна вертикальная передача инфекции во время беременности [41, 61].

Наиболее часто тяжелую внутриамниотическую инфекцию вызывает *U. parvum* (серовар 14). *U. parvum* также можно обнаружить в плодных оболочках, плаценте и децидуальной оболочке, при этом у матери отсутствует системная воспалительная реакция. У плода бактерии могут инфицировать легкие, кишечник и селезенку, вызывая синдром воспалительной реакции плода. Около 25 % случаев рождения недоношенных детей от матерей с внутриамниотической инфекцией обусловлены проникновением в амниотическую полость *U. parvum* [52].

Перинатальная уреаплазменная и микоплазменная инфекции передается преимущественно вертикальным путем от матери к плоду, включая антенатальное и интранатальное инфицирование. Чем меньше срок беременности и больше безводный промежуток, тем больше вероятность вертикальной передачи инфекции новорожденному (в 60 % случаев среди младенцев с массой тела при рождении 1000 г и в 15,3 % случаев — с массой тела более 1500 г) [74, 86]. Общий уровень колонизации уреаплазмой достигает 10 % для доношенных и 24 % в группе недоношенных детей [29].

Микоплазмо-уреаплазменная инфекция может протекать либо в виде острой инфекции (пневмонии и сепсиса), либо в виде подострого течения инфекционного процесса. Установлено, что данный вид микроорганизмов способствует развитию бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных [65, 75, 82].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Инфекция, вызванная *C. trachomatis*, встречается повсеместно и в любое время года. Ежегодно регистрируется 131 млн новых случаев заболевания *C. trahomatis* у взрослых и подростков в возрасте 15–49 лет, по данным Всемирной организации здравоохранения [21, 90].

В Российской Федерации заболеваемость хламидийной инфекцией в 2018 г. составила 27,7 случаев на 100 000 населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет — 0,22 случаев на 100 000 населения, у лиц в возрасте 15–17 лет — 36,0 случаев на 100 000 населения, у лиц в возрасте старше 18 лет — 33,4 случаев на 100 000 населения [4].

Распространенность *C. trachomatis* у беременных женщин колеблется от 2 до 20 % в зависимости от обследованной популяции, высокий показатель наблюдают у подростков и молодых женщин [7].

Частота неонатальных хламидийных инфекций колеблется от 2 до 40 % во всем мире [11, 32, 48]. Симптоматическая и бессимптомная формы хламидийной инфекции на 1000 живорождений встречаются с частотой 8,2 и 6,5 ‰ соответственно, их суммарное значение составляет 14,7 ‰ [93].

M. genitalium в общей популяции взрослых выявляется с частотой 1–3,3 %, у больных воспалительными заболеваниями мочеполовой системы — от 10 до 45 % [86]. Инфицированность женщин репродуктивного возраста бактериями рода *Mycoplasma* составляет 25–55 %. Частота инфицирования детей внутриутробно и при родах *M. hominis* — 13–15 %, *U. urealyticum* — 23–31 %.

Частота колонизации уреаплазмой у недоношенных новорожденных колеблется от 15 до 36 %, в том числе нижних дыхательных путей составляет от 20 до 45 % [12, 55, 82]. Чем ниже гестационный возраст или масса тела при рождении, тем больше вероятность заражения уреаплазменной инфекцией [12, 39, 47, 68]. Уреаплазменная инфекци. среди госпитализированных детей в отделения новорожденных составляет 7,73 %. Чаще всего инфекцию обнаруживают на 1–7-е сутки жизни, и отмечена сезонность заболевания — весна и осень. Статистически чаще встречаются осложнения, связанные с уреаплазменной инфекцией (пневмонии, бронхолегочные дисплазии, ретинопатии недоношенных, менингиты и др.) [61].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

P37.8 Другие уточненные врожденные инфекционные и паразитарные болезни.

В данных клинических рекомендациях уточненные по этиологии врожденные инфекционные и паразитарные болезни, вызванные хламидиями, микоплазмами, уреаплазмами.

В случаях, когда врожденные, перинатальные и паразитарные инфекции — это уточненные (этиология и очаг), используют коды соответствующих нозологических форм инфекций:

- **P23.1** Врожденная пневмония, вызванная хламидиями;
- **P 39.1** Конъюнктивит и дакриоцистит у новорожденного;
- неонатальный конъюнктивит, вызванный хламидиями;
- офтальмия новорожденного без других указаний.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Утвержденной классификации неонатальной хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной инфекции не существует, но для каждой уточненной нозологической формы есть своя клиническая классификация (наличие возбудителя и очага поражения).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Ранние клинические симптомы перинатальной инфекции имеют неспецифические проявления.

Врожденная инфекция, вызванная хламидиями

Основные проявления врожденной хламидийной инфекции — это конъюнктивит и пневмония у новорожденных детей. Клинические проявления хламидиоза возникают не ранее 2-й недели жизни ребенка, после выписки его из родильного дома, что свидетельствует в пользу интранатального пути заражения.

Конъюнктивит — самое частое клиническое проявление инфекции *C. trachomatis* у новорожденных. Обычно конъюнктивит у новорожденных детей развивается на 5–14-й день после родов, характерно поражение одного глаза (примерно у 70 % новорожденных), воспалительные изменения второго глаза могут появиться через 2–7 дней [58]. Описаны редкие случаи развития конъюнктивита ранее 5-го дня жизни у младенцев, рожденных от матерей с преждевременным разрывом плодных оболочек [31].

Клинические проявления конъюнктивита варьируют от легкого отека с водянистыми выделениями из глаз (острый папиллярный конъюнктивит), которые становятся слизисто-гнойными (подострый инфильтративный конъюнктивит), до выраженного отека век с покраснением и утолщением конъюнктивы (хемоз с гиперплазией сосочков). Характерный признак — слипание век после сна вследствие приклеивания вязкого экссудата к конъюнктиве и образования псевдомембраны. Воспалительные явления обычно стихают через 1–2 нед. При прогрессировании конъюнктивита, если активное воспаление продолжается более 4 нед, появляются фолликулы, преимущественно на нижних веках, может образоваться оболочка из грануляционной ткани (микропаннус) [89].

Главное клиническое отличие хламидийного конъюнктивита от гонококкового — более позднее начало, преимущественное поражение одного глаза, которое может сопровождаться назофарингитом, отитом среднего уха, пневмонией. При отсутствии лечения конъюнктивит разрешается в течение нескольких недель или месяцев, но может приводить к рубцеванию конъюнктивы и роговицы [25].

Второе по частоте проявление хламидийной инфекции — пневмония, которая диагностируется у 5–30 % младенцев, рожденных от матерей с цервикальной инфекцией *C. trachomatis* [38, 62].

Инфекция, вызванная *C. trachomatis*, служит одной из наиболее частых причин атипичной пневмонии в первые месяцы жизни ребенка (25–45 % случаев пневмоний у детей в возрасте до 6 мес. обусловлены *C. trachomatis*) [79]. Клинические проявления у большинства детей возникают в возрасте от 4 до 12 нед. [34]. Симптомы начинаются с заложенности носа или ринореи продолжительностью 1–2 нед. [79]. Постепенно нарастает сухой непродуктивный кашель, который со временем усиливается и приобретает приступообразный коклюш-подобный характер. Кашель длительный, отрывистый, может быть с пароксизмами, в отличие от кашля при коклюше, без перерывов, представляет собой серию кашлевых толчков, каждому из которых предшествует короткий вдох (кашель «стакатто»). Общее состояние ребенка страдает незначительно, умеренно выражены симптомы интоксикации, повышение температуры обычно не отмечено, характерно втяжение межреберных промежутков, цианоз и тахипноэ (частота дыхательных движений >60 в минуту) [7, 53].

Пневмония у недоношенных детей протекает более тяжело по сравнению с доношенными новорожденными, часто дебютирует респираторным дистресс-синдромом, за которым следует ухудшение респираторных симптомов и появление апноэ (задержка дыхания >20 с). Детям может потребоваться вспомогательная вентиляция. Если ребенок не получает этиотропного лечения, то он будет находиться в зоне повышенного риска развития хронического легочного заболевания, включая астму. Описаны летальные исходы течения хламидийной пневмонии у глубоко недоношенных детей [22, 58]. Сопутствующий конъюнктивит диагностируют почти в половине случаев течения пневмонии, и он может выступать в качестве важного диагностического ключа [24].

Описаны редкие проявления и осложнения инфекции *C. trachomatis* у новорожденных в виде энцефалита, миокардита, в 6 % случаев происходит поражение барабанной перепонки в виде отита, описаны эпизоды рецидивирующего среднего отита у детей в возрасте до 6 мес. [15, 16, 53].

Нелеченая неонатальная инфекция, вызванная *C. trachomatis*, может длительно сохраняться, иногда до возраста 6 лет. Очагами длительной колонизации инфекции наиболее часто служат носоглотка, ротоглотка и конъюнктива. Приблизительно в 35 % случаев у младенцев в возрасте 1 года, которые не лечились или лечились нерегулярно, выделяется *C. trachomatis* [72].

Врожденная инфекция, вызванная микоплазмами и уреаплазмами

Заболевания развиваются преимущественно у иммунокомпрометированных новорожденных, главным образом, у недоношенных детей с экстремально и очень низкой массой тела [86]. Уреаплазменная пневмония обычно развивается не ранее 2–3-й недели жизни, протекает

атипично. Для клинической картины характерно постепенное развитие симптомов, начинающихся с появления катаральных симптомов, сухого, интенсивного приступообразного непродуктивного кашля с умеренно выраженным синдромом интоксикации; повышение температуры отмечено редко, возможно развитие гепатоспленомегалии [68, 77, 85, 86].

Уреаплазменная инфекция — один из независимых факторов риска развития бронхолегочных дисплазий [12, 20, 27, 43, 46, 59, 67, 76, 80] и ретинопатии тяжелой степени у недоношенных детей, при которой увеличивается высвобождение сосудистого эндотелиального фактора роста, препятствующего росту и развитию сосудов глазного дна [57].

Описаны отдельные случаи развития пневмоний, вызванных *M. pneumonia*, у детей первых месяцев жизни, которые протекают также атипично, заболеваемость носит сезонный характер (пик инфекции зимой и весной) [36, 44, 63, 86].

Менингиты, вызванные уреаплазменной инфекцией, характерны для недоношенных новорожденных. Типичные клинические симптомы: сепсис-подобное состояние, апноэ, синдром гипервозбудимости центральной нервной системы (ЦНС) и судороги, а также развитие внутренней гидроцефалии [68]. Отдаленные последствия могут варьироваться от полного выздоровления до развития прогрессирующей внутренней гидроцефалии с нарушением нервно-психического развития и/или гемиплегии [8, 17, 33, 35, 68, 70, 83, 88].

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Критерии установления диагноза хламидийной, микоплазменной или уреаплазменной инфекции

Для подтверждения диагноза хламидийной, микоплазменной или уреаплазменной инфекции необходимы [1–3, 88, 92]:

1. Сбор перинатального анамнеза матери (см. раздел «Жалобы и анамнез»);

2. Физикальный осмотр новорожденного с выявлением симптомов заболевания (см. раздел «Клиническая картина»);

3. Лабораторные исследования: определение ДНК условно-патогенных урогенитальных микоплазм/уреаплазм (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*), хламидий трахоматис (*C. trachomatis*), микоплазмы гениталиум (*M. genitalium*) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и моче. По показаниям проводят исследование отделяемого верхних дыхательных путей, спинномозговой жидкости ДНК условно-патогенных урогенитальных микоплазм/уреаплазм (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*), микоплазмы гениталиум (*M. genitalium*), определение ДНК хламидии трахоматис (*C. trachomatis*), методом ПЦР в соскобе с конъюнктивы, отделяемого верхних дыхательных путей.

4. Инструментальные исследования для определения очага инфекции (легкие, глаза, ЦНС и др.).

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

Рекомендуется изучить анамнез матери для выявления группы риска развития хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной инфекции [6, 13, 14, 20, 54, 60, 86].

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. К материнским факторам риска развития хламидийной, микоплазменной и уреаплазменной инфекций относят:

- молодой возраст матери (менее 25 лет);
- отягощенный гинекологический анамнез матери (воспалительные заболевания органов малого таза (цервицит, сальпингоофорит, эндометрит и др.), бесплодие в анамнезе, хроническая тазовая боль, внематочная беременность);
- отягощенный акушерский анамнез (в I триместре беременности — угроза прерывания, во II и в III триместрах — развитие хориоамнионита, преждевременное излитие околоплодных вод (безводный промежуток ⩾18 ч), преждевременные роды) [54].

К неонатальным факторам относятся недоношенность и низкая масса тела при рождении.

Физикальное обследование

Новорожденному с подозрением на хламидийную, микоплазменную или уреаплазменную инфекции **рекомендуется** проведение визуального осмотра терапевтического [7, 25, 36, 53, 58, 68, 79, 86, 89].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. См. раздел «Клиническая картина».

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новорожденному с подозрением на течение хламидийной, микоплазменной и/ или уреаплазменной инфекции **рекомендуется** провести исследование общего (клинического) анализа крови развернутого с дифференциальным подсчетом лейкоцитов, расчетом нейтрофильного индекса для выявления воспалительных изменений, подсчетом эозинофилов для выявления воспалительных изменений и при завершении курса антибактериальной терапии для решения вопроса об отмене или продолжении (смене) антибактериальной терапии [6, 50, 86, 88]. Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Характерным признаком хламидийной инфекции является эозинофилия, общее количество лейкоцитов в крови обычно нормальное [22].

Новорожденному с подозрением на течение хламидийной, микоплазменной и/или уреаплазменной пневмонии и/или менингита рекомендовано провести исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови для выявления лабораторных признаков системного воспалительного ответа и в конце курса антимикробной терапии для решения вопроса об отмене или пролонгации антимикробной терапии [86, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Повышение уровня С-реактивного белка — это ранний признак бактериальной инфекции у доношенных детей, тогда как подобная закономерность между его концентрацией в крови у недоношенных детей и наличием у них инфекционной патологии четко не доказана (чувствительность 68,5 %, специфичность 85,5 %).

Новорожденному с подозрением на течение хламидийной, микоплазменной и/или уреаплазменной инфекции рекомендовано селективное проведение молекулярно-биологического исследования отделяемого верхних дыхательных путей на микоплазму хоминис *(M. hominis)*, определение ДНК условно-патогенных генитальных микоплазм (*U. parvum, U. urealyticum, M. hominis)* в моче методом ПЦР, количественное исследование, молекулярно-биологическое исследование мочи на микоплазму гениталиум (*M. genitalium)*, определение ДНК микоплазмы гениталиум *(M. genitalium*) в моче методом ПЦР, определение ДНК микоплазмы хоминис (*M. hominis*) в моче методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК микоплазмы хоминис (*M. hominis*) в моче методом ПЦР, количественное исследование, проведение молекулярно-биологического исследования мочи на уреаплазмы (*Ureaplasma* spp.), определение ДНК уреаплазм (*Ureaplasma* spp.) в крови методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК уреаплазм (*Ureaplasma* spp.) в крови методом ПЦР, количественное исследование, определение ДНК условно-патогенных генитальных микоплазм (*U. parvum, U. urealyticum, M. hominis*) в крови методом ПЦР, количественное исследование, молекулярно-биологическое исследование крови на микоплазму гениталиум (*M. genitalium*), определение ДНК микоплазмы гениталиум (*M. genitalium*) в крови методом ПЦР, определение ДНК микоплазмы хоминис (*M. hominis*) в крови методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК микоплазмы хоминис (*M. hominis*) в крови методом ПЦР, количественное исследование, проведение молекулярно-биологического исследования крови на уреаплазмы (*Ureaplasma spp*.), определение ДНК уреаплазм (*Ureaplasma* spp.) в крови методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК уреаплазм (*Ureaplasma* spp.) в крови методом ПЦР, количественное исследование, проведение молекулярно-биологического исследования спинномозговой жидкости на уреаплазмы (*Ureaplasma* spp.), определение ДНК уреаплазм (*Ureaplasma* spp.) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, качественное исследование, определение ДНК уреаплазм (*Ureaplasma* spp.) в спинномозговой жидкости методом ПЦР, количественное исследование, выполнение молекулярно-биологического исследования мазков со слизистой оболочки носоглотки на *M. pneumoniae*, определение ДНК *M. pneumoniae* в мазках со слизистых оболочек, определение ДНК хламидий (*Chlamydia* spp.) в крови методом ПЦР, определение ДНК хламидии трахоматис (*C. trachomatis*) в отделяемом конъюнктивы методом ПЦР, молекулярно-биологическое исследование отделяемого конюнктивы на хламидию трахоматис (*C. trachomatis*), молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки на хламидию трахоматис (*C. trachomatis*), определение ДНК хламидии трахоматис (*C. trachomatis*) в мазках со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР, определение ДНК хламидии трахоматис (*C. trachomatis*) в моче методом ПЦР с повторным исследованием в конце курса антибактериальной терапии [3, 88, 92].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарий. Чувствительность методов составляет 98–100 %, специфичность — 100 %. Проведение исследование крови методом ПЦР зависит от технических возможностей лаборатории медицинской организации. При отсутствии возможности количественного исследования ПЦР допустимо проведение качественного исследования.

При недоступности метода ПЦР, а также в сомнительных случаях для обследования новорожденных детей с подозрением на врожденную хламидийную, микоплазменную и уреаплазменную инфекции **рекомендуется** использовать определение антител классов M, G (IgM, IgG) к хламидии трахоматис (*C. trachomatis*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*M. pneumoniae*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к микоплазме гениталиум (*M. genitalium*) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к уреаплазмам (*Ureaplasma* spp.) для этиологической верификации бактериальной инфекции [9, 20, 50, 51, 72].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Исследование проводят методом иммуноферментного анализа или хемилюминесцентного иммуноанализа с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для IgC — в МЕ/мл, для IgM — в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки). Специфические IgM в первые дни жизни свидетельствуют о первичной инфекции, но необходимо учитывать возможные ложноотрицательные и ложноположительные результаты. Первое исследование крови для

серологической диагностики у новорожденного необходимо проводить до введения иммуноглобулинов.

Не рекомендовано применять метод микробиологического (культурального) исследования для выделения *C. trachomatis, M. genitalium, M. hominis, U. urealyticum*, *U. parvum* в рутинной практике [3, 68].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Новорожденному с неврологическими нарушениями, характерными для инфекции ЦНС уреаплазменной/микоплазменной этиологии, **рекомендуется** проведение спинномозговой пункции и исследование спинномозговой жидкости для исключения менингита/энцефалита, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), уровня белка и глюкозы [8, 16, 35, 67, 83, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Уреаплазменный менингит обычно сопровождается характерными изменениями в ликворе, включая плеоцитоз, повышенный уровень белка и, как правило, снижение уровня глюкозы [8, 67,83, 88].

Новорожденному с неврологическими нарушениями, характерными для инфекции ЦНС уреаплазменной/микоплазменной / хламидийной этиологии, рекомендуется исследование спинномозговой жидкости с определением ДНК и/или РНК микоплазмы хоминис (*M. hominis*), уреаплазмы уреалитикум (*U. urealyticum*), уреаплазмы парвум (*U. parvum*), хламидии трахоматис (*C. trachomatis*) методом ПЦР [8, 16, 35, 67, 83, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новорожденным с дыхательными нарушениями **рекомендуется** проведение рентгенографии легких для оценки изменений легочной ткани и диагностики врожденной пневмонии [50, 73, 77, 85].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии. На рентгенограмме грудной клетки при пневмонии, обусловленной микоплазменной или уреаплазменной инфекцией, обычно выявляют вздутие легочной ткани в сочетании с инфильтративными изменениями в интерстиции [56]. Отмечено вздутие грудной клетки, линейные тени расположены диффузно, больше в прикорневых отделах, возможны кистозные или диспластические изменения [56, 77, 85].

Новорожденному с хламидийной, микоплазменной и/или уреаплазменной пневмонией и/или септическим состоянием при наличии отклонений со стороны сердечной деятельности (аритмия, выраженная бради- или тахикардия) **рекомендуется** регистрация электрокардиограммы для выявления характера нарушений ритма сердца [1, 3, 28].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Новорожденным с дыхательными нарушениями, в особенности нуждающимся в проведении респираторной терапии, **рекомендуется** проведение суточного прикроватного мониторирования жизненных функций и параметров (частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, артериальное давление, SpO_2, температура тела, диурез) для своевременного назначения симптоматической и этиотропной терапии [28, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Новорожденному с течением уреаплазменной/микоплазменной инфекции (менингит, пневмония, сепсис) **рекомендуется** проведение нейросонографии для выявления патологических изменений структур головного мозга [8, 16, 17, 33, 35, 70, 83, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новорожденному с подтвержденной хламидийной/уреаплазменной/микоплазменной инфекцией (конъюнктивит) или с подозрением на инфекцию **рекомендуется** осмотр врача-офтальмолога для выявления поражений органа зрения [67, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Новорожденному с подтвержденной хламидийной/уреаплазменной/микоплазменной инфекцией (менингит, сепсис) или с подозрением на инфекцию **рекомендуется** осмотр врача-невролога для выявления патологических изменений со стороны ЦНС [8, 16, 17, 33, 35, 70, 83, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

ЛЕЧЕНИЕ

Этиотропную антибактериальную терапию назначают новорожденным детям при наличии клинико-анамнестических факторов риска, клинических симптомов и/или лабораторно-инструментальных признаках вероятной или доказанной хламидийной, микоплазменной или уреаплазменной инфекции [26, 27, 30, 37, 40, 49, 66, 71, 84, 91].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Для лечения хламидийной, уреаплазменной и микоплазменной инфекций у новорожденных и детей раннего возраста используют макролиды

(код АТХ J01FA) — эритромицин (код АТХ J01FA01), азитромицин (код АТХ J01FA10), кларитромицин, джозамицин. Наиболее эффективным является этиотропное лечение, начатое в первые 3–4 дня заболевания. Эффективность азитромицина (код АТХ J01FA10) выше, чем эритромицина (код АТХ J01FA01) [25]. Уровень эрадикации уреаплазмы составил 100 % при курсе лечения 3 дня по 20 мг/(кг×день) азитромицина (код АТХ J01FA10) [49, 71, 84]. Азитромицин (код АТХ J01FA10) значительно снижает риск бронхолегочных дисплазий у новорожденных [84]. При хламидийном конъюнктивите обязательно назначение одного или более курсов макролидов (код АТХ J01FA) на фоне проведения местного лечения эритромициновой мазью (код АТХ S01AA17) [37, 73]. Дозы и режим введения представлены в таблице.

При использовании эритромицина (код АТХ J01FA01) и азитромицина (код АТХ J01FA10) повышен риск развития пилоростеноза, особенно у младенцев, которые получали курс антибактериальной терапии в возрасте менее 2 нед. [30, 84]. Развитие этого осложнения после приема азитромицина (код АТХ J01FA10) или эритромицина (код АТХ J01FA01) может объясняться тем, что макролиды (код АТХJ01FA) стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта, в том числе эритромицин (код АТХ J01FA01) и азитромицин (код АТХ J01FA10), которые служат агонистом рецептора мотилина, стимулируют мигрирующий моторный комплекс в желудке [27, 30].

При тяжелых формах течения инфекций, при невозможности перорального введения вследствие поражения желудочно-кишечного тракта, крайней степени незрелости показан внутривенный путь введения антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01) (при тяжелых инфекциях доза может быть удвоена) [3].

Для лечения инфекционного поражения ЦНС микоплазменно-уреаплазменной этиологии у новорожденных обычно используют фторхинолоны (код АТХ J01MA) и доксициклин (код АТХ J01AA02), хотя при принятии решения о назначении этих препаратов необходимо учитывать противопоказания и побочные эффекты этих препаратов [8, 35, 68, 91]. Моксифлоксацин (код АТХ J01MA14), фторхинолон четвертого поколения, предпочтителен из-за его способности концентрироваться в спинномозговой жидкости и его бактерицидного эффекта при инфекциях ЦНС [26, 91], хотя известно, что использование фторхинолонов (код АТХ J01MA) увеличивает риск тендинита и разрыва сухожилия [35]. Фторхинолоны (код АТХ J01MA) обладают высокой тропностью к хрящевой и костной тканям, особенно незрелым, с чем, в частности, связано их возможное негативное влияние на развитие этих тканей у новорожденного ребенка [66]

Эритромицин (код АТХ J01FA01) обычно плохо проникает в цереброспинальную жидкость, поэтому важно добавлять фторхинолоны (код АТХ J01MA) в случае неэффективного лечения менингита [80]. Эффективность азитромицина (код АТХ J01FA10) при инфекциях ЦНС спорная, поскольку этот препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и долго сохраняется в тканях, но его концентрация в спинномозговой жидкости относительно низка [40]. Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов у ребенка, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска. В зависимости от вышеперечисленных факторов, а также выраженности ответа на проводимую антибактериальную терапию (клинические и лабораторные показатели, при необходимости — результат промежуточного теста ПЦР в реальном времени), длительность лечения может быть увеличена до 21 дня, при поражении ЦНС — до 6 нед.

При назначении антибактериальных препаратов следует руководствоваться инструкцией к препарату. Режим дозирования и способ введения препаратов могут отличаться в инструкциях различных производителей! В случае необходимости назначения антибактериального препарата в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры по жизненным показаниям вне инструкции по медицинскому применению лекарственного средства (off-label), требуется проведение врачебной комиссии/консилиума и оформление информированного согласия законного представителя пациента.

Симптоматическая терапия включает в себя назначение лекарственных средств в зависимости от клинических проявлений течения инфекционного процесса (антигеморрагическая, гемостатическая, противосудорожная, седативная, кардиотоническая, вазопрессорная, волюмэспандерная терапия).

В зависимости от тяжести состояния новорожденному с подозрением на течение инфекции, показано пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, палате интенсивной терапии или в отделении патологии новорожденных. Недоношенному ребенку показано пребывание в условиях микроклимата кувеза, ограничение сенсорной стимуляции (защита от света, шума, прикосновений), контроль температуры тела в зависимости от терморегуляции, постуральная поддержка, профилактика болевого синдрома.

Рекомендуется при наличии клинико-анамнестических факторов риска, клинических симптомов и/или лабораторно-инструментальных признаков вероятной или доказанной хламидийной, микоплазменной или уреаплазменной инфекции у новорожденных в качестве субстрата энтерального питания отдавать предпочтение грудному молоку для обеспечения роста, развития, улучшения когнитивного развития [23, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Ребенку показано адекватное энтеральное и, при необходимости, парентеральное питание. Преимущество в энтеральном вскармливании отдается материнскому молоку. При недостаточности лактации или противопоказаний к грудному вскармливанию со стороны

Таблица. Режимы дозирования антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01)
Table. Dosage regimens of systemic antibacterial drugs (ATX code J01)

Эритромицин (код АТХ J01FA) / Erythromycin (ATC code J01FA) Предпочтителен метод непрерывного внутривенного введения лекарственных препаратов / The method of continuous intravenous administration of drugs is preferred	
Режим дозирования препарата / Dosage regimen of the drug	
Дети первых 3 мес. жизни / Children of the first 3 months of life	20–40 мг/(кг×сут) в 2–4 введения методом внутривенного введения лекарственных препаратов 7–14 дней / 20–40 mg/(kg×day) in 2–4 injections by intravenous administration of drugs for 7–14 days
Детям с 1 до 23 мес. / Children from 1 to 23 months	125 мг 4 раза в день, при тяжелых инфекциях доза может быть удвоена, курс 7–14 дней [30] / 125 mg 4 times a day, in case of severe infections, the dose can be doubled, the course is 7–14 days [30]
Эритромициновая мазь (код АТХ S01AA17) / Erythromycin ointment (ATC code S01AA17) Местно закладывают за нижнее веко / Locally laid behind the lower eyelid	
Новорожденные и дети старше 1 мес. / Newborns and children over 1 month old	5–6 раз в сутки в течение 14 дней / 5–6 times a day for 14 days
Азитромицин (код АТХ J01FA10) / Azithromycin (ATC code J01FA10) По решению консилиума/комиссии / By decision of the council/commission	
Новорожденные и дети старше 1 мес. / Newborns and children over 1 month old	20 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней в виде суспензии или внутривенно 12–15 мг/(кг×сут) [12, 19, 84, 95] / 20 mg/kg once daily for 3 days as a suspension or intravenously 12–15 mg/(kg×day) [12, 19, 84, 95]
Джозамицин (код АТХ J01FA07) / Josamycin (ATC code J01FA07) Режим дозирования препарата / Dosage regimen of the drug	
Новорожденные и дети старше 1 мес. / Newborns and children over 1 month old	40–50 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 2–3 приема, в течение 7 дней внутрь 50 мг/кг массы тела в сутки 14 дней [42, 69] / 40–50 mg/kg of body weight per day, divided into 2–3 doses, for 7 days orally 50 mg/kg body weight per day for 14 days [42, 69]
Кларитромицин (код АТХ J01FA09) / Clarythromycin (ATC code J01FA09) Режим дозирования препарата / Dosage regimen of the drug	
Новорожденные / Newborns	10–15 мг/кг в сутки, разделенные на 2 приема внутрь, курс 5–14 дней [10, 30] / 10–15 mg/kg per day, divided into 2 oral doses, the course is 5–14 days [10, 30] 7,5 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней [30, 64] / 7.5 mg/kg 2 times a day for 7 days [30, 64]
Дети с 1 мес до 11 лет / Children from 1 month to 11 years old	7,5 мг/кг в течение 5–7 дней внутрь или внутривенно [30] / 7.5 mg/ kg for 5–7 days orally or intravenously [30]
Доксициклин (код АТХ J01AA02) / Doxycycline (ATC code *J01AA02*) Для лечения микоплазменного/уреаплазменного менингита по решению консилиума/комиссии / For the treatment of mycoplasma/ ureaplasma meningitis by decision of the council/commission. Предпочтителен метод непрерывного внутривенного введения лекарственных препаратов / The method of continuous intravenous administration of drugs is preferred	
Новорожденные и дети старше 1 мес. / Newborns and children over 1 month old	4 мг/кг в сутки в 2 введения. Курс 6 нед.: 4 нед. внутривенно, потом перорально [91] / 4 mg/kg per day in 2 injections. The course is 6 weeks: 4 weeks intravenously, then orally [91]
Моксифлоксацин (код АТХ: J01MA14) / Moxifloxacyn (ATC code J01MA14) Для лечения микоплазменного/уреаплазменного менингита по решению консилиума/комиссии / For the treatment of mycoplasma/ ureaplasma meningitis by decision of the council/commission. Предпочтителен метод непрерывного внутривенного введения лекарственных препаратов / The method of continuous intravenous administration of drugs is preferred	
Новорожденные и дети старше 1 мес. / Newborns and children over 1 month old	5 мг/(кг×сут) в 4 введения. Курс 6 нед.: 4 нед. внутривенно, потом перорально [19, 91] / 5 mg/(kg×day) in 4 injections. The course is 6 weeks, 4 weeks intravenously, then orally [19, 91]

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1565-23

матери вскармливание новорожденного проводят сухой адаптированной молочной смесью для вскармливания детей с рождения или сухой/готовой молочной смесью для вскармливания недоношенных и маловесных детей.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактические мероприятия по предотвращению заражения новорожденных хламидийной, микоплазменной и уреаплазменной инфекциями направлены на диагностику и лечение урогенитальных инфекций у беременной женщины, предотвращение инфицирования новорожденного ребенка во время беременности и родов. Ни одно из профилактических мероприятий не направлено непосредственно на новорожденных, так как известно, что ни местное, ни системное введение препаратов новорожденным — не эффективно и ненадежно в качестве средства профилактики. При отсутствии комплексного скрининга во время беременности неонатологи и педиатры должны соблюдать высокую настороженность на материнскую хламидийную, микоплазменную и уреаплазменную инфекции и возможность заражения ребенка. В случае развития подозрительных симптомов течения инфекции детей следует обследовать для установления диагноза и проведения адекватного лечения [72].

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Лечение новорожденных с микоплазменной, уреаплазменной и хламидийной инфекциями проводят в стационарных условиях (отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, палата интенсивной терапии, отделение патологии новорожденных, пост для новорожденных в детских больницах).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Достигнута стабилизация состояния ребенка, отсутствуют признаки недостаточности органов и систем.
2. Нормализация маркеров воспаления, отрицательные результаты тестов ПЦР на микоплазменную, уреаплазменную или хламидийную инфекции.
3. Отмена антибиотикотерапии не менее чем за сутки до момента выписки с контролем общего анализа крови и его обязательной интерпретацией в день перед выпиской.
4. Отсутствие других противопоказаний к выписке.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ассоциацией врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (МОО «АВИСПО»), Евро-азиатским обществом по инфекционным болезням (МОО «ЕАОИБ»). Клинические рекомендации МЗ РФ. Пневмония, вызванная хламидиями у детей и взрослых. МКБ 10: J16.0. МЗ РФ, 2019. 41 с.

2. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов». Клинические рекомендации МЗ РФ. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. МЗ РФ, 2023. 33 с.

3. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов». Клинические рекомендации МЗ РФ. Хламидийная инфекция (Урогенитальная). Код по МКБ А56/А74. МЗ РФ, 2023. 41 с.

4. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. Т. 95, № 4. С. 8–23. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23 EDN: GPRIJE

5. Лобзин Ю.В., Поздняк А.Л., Сидорчук С.Н. Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение, реабилитация. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2010. 488 с. EDN: ZFZLFX

6. Савенкова М.С., Савенков М.П. Актуальные вопросы лечения внутриклеточных инфекций у детей // РМЖ. Мать и дитя. 2020. Т. 3, № 4. С. 326–335. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-326-335 EDN: OPIHAW

7. American Academy of Pediatrics. Chlamydia trachomatis. В кн.: Red book: 2021–2024 report of the committee on infectious diseases, 32nd ed. / D.W. Kimberlin, E.D. Barnett, R. Lynfield, M.H. Sawyer, editors. AAP Books, 2024. 1261 p.

8. Ansari N.S., Asztalos E., Rolnitsky A. Mycoplasma hominis meningitis in an extremely preterm newborn: a case report // BMC Pediatr. 2021. Vol. 21, N 1. ID 69. doi: 10.1186/s12887-021-02532-3
9. Balla E., Donders G.G.G., Petrovay F., Urbán E. Seroprevalence of anti-Chlamydia trachomatis IgM in neonatal respiratory tract infections in Hungary // J Med Microbiol. 2017. Vol. 66, N 8. P. 1114–1117. doi: 10.1099/jmm.0.000557
10. Balla E., Petrovay F. Chlamydia trachomatis Infections in neonates. В кн.: Chlamydia / M. Mares, editor. IntechOpen, 2012. P. 133–156. doi: 10.5772/31007
11. Balla E., Petrovay F., Erdosi T., et al. Distribution of chlamydia trachomatis genotypes in neonatal conjunctivitis in Hungary // J Med Microbiol. 2017. Vol. 66, N 7. P. 915–918. doi: 10.1099/jmm.0.000523
12. Ballard H.O., Shook L.A., Bernard P., et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized, double-blind, placebo controlled trial // Pediatr Pulmonol. 2011. Vol. 46, N 2. P. 111–118. doi: 10.1002/ppul.21352
13. Bell T.A., Kuo C.C., Stamm W.E., et al. Direct fluorescent monoclonal antibody stain for rapid detection of infant *Chlamydia trachomatis* infections // Pediatrics. 1984. Vol. 74, N 2. P. 224–228.
14. Bell T.A., Stamm W.E., Kuo C.C., et al. Risk of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis by mode of delivery // J Infect. 1994. Vol. 29, N 2. P. 165–169. doi: 10.1016/s0163-4453(94)90674-2
15. Bell T.A., Stamm W.E., Wang S.P., et al. Chronic *Chlamydia trachomatis* infections in infants // JAMA. 1992. Vol. 267, N 3. P. 400–402. doi: 10.1001/jama.267.3.400
16. Bertsche A., Wagner M.H., Bollmann R., et al. An unusual manifestation of a neonatal Chlamydia infection // J Child Neurol. 2008. Vol. 23, N 8. P. 948–949. doi: 10.1177/0883073808315443
17. Biran V., Dumitrescu A.M., Doit C., et al. Ureaplasma parvum meningitis in a full-term newborn // Pediatr Infect Dis J. 2010. Vol. 29, N 12. P. 1154. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f69013
18. Blas M.M., Canchihuaman F.A., Alva I.E., Hawes S.E. Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington State // Sex Transm Infect. 2007. Vol. 83, N 4. P. 314–318. doi: 10.1136/sti.2006.022665
19. Butranova O.I., Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S. Developmental pharmacokinetics of antibiotics used in neonatal ICU: Focus on preterm infants // Biomedicines. 2023. Vol. 11, N 3. ID 940. doi: 10.3390/biomedicines11030940
20. Capoccia R., Greub G., Baud D. Ureaplasma urealyticum, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes // Curr Opin Infect Dis. 2013. Vol. 26, N 3. P. 231–240. doi: 10.1097/QCO.0b013e328360db58
21. www.cdc.gov [Электронный ресурс]. Centers for disease control and prevention. sexually transmitted disease surveillance 2023 [дата обращения: 25.10.2024]. Режим доступа: https://www.cdc.gov/std-statistics/annual/summary.html
22. Chen C.J., Wu K.G., Tang R.B., et al. Characteristics of *Chlamydia trachomatis* infection in hospitalized infants with lower respiratory tract infection // J Microbiol Immunol Infect. 2007. Vol. 40, N 3. P. 255–259.
23. Civardi E., Garofoli F., Mazzucchelli I., et al. Enteral nutrition and infections: the role of human milk // Early Hum Dev. 2014. Vol. 90, N S1. P. S57–S59. doi: 10.1016/S0378-3782(14)70019-2
24. Darville T. Chlamydia trachomatis infections in neonates and young children // Semin Pediatr Infect Dis. 2005. Vol. 16, N 4. P. 235–244. doi: 10.1053/j.spid.2005.06.004
25. BenEzra D. Blepharitis and conjunctivitis. Guidelines for diagnosis and treatment. Editonal glosa, 2006. 248 p.
26. Di Paolo A., Gori G., Tascini C., et al. Clinical pharmacokinetics of antibacterials in cerebrospinal fluid // Clin Pharmacokinet. 2013. Vol. 52, N 7. P. 511–542. doi: 10.1007/s40262-013-0062-9
27. Eberly M.D., Eide M.B., Thompson J.L., Nylund C.M. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis // Pediatrics. 2015. Vol. 135, N 3. P. 483–488. doi: 10.1542/peds.2014-2026
28. Fobe C., Van Grambezen B., Moniotte S., et al. Torsade de pointe due to QT prolongation following erythromycin administration in a preterm infant // Acta Cardiol. 2022. Vol. 77, N 7. P. 597–601. doi: 10.1080/00015385.2021.1968153
29. Gerber S., Vial Y., Hohlfeld P., Witkin S.S. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery // J Infect Dis. 2003. Vol. 187, N 3. P. 518–521. doi: 10.1086/368205
30. Pacifici G.M. Clinical pharmacology of macrolides in infants and children // Biomed J Sci Tech Res. 2022. Vol. 46, N 1. ID 7302. doi: 10.26717/BJSTR.2022.46.007302
31. Givner L.B., Rennels M.B., Woodward C.L., Huang S.-W. Chlamydia trachomatis infection in infant delivered by cesarean section // Pediatrics. 1981. Vol. 68, N 3. P. 420–411. doi: 10.1542/peds.68.3.420
32. González-Fernández M.D., Escarcega-Tame M.A., Lopez-Hurtado M., et al. Identification of *Chlamydia trachomatis* genotypes in newborns with respiratory distress // An Pediatr (Engl Ed). 2023. Vol. 98, N 6. P. 436–445. doi: 10.1016/j.anpede.2023.04.010
33. Gwee A., Chinnappan M., Starr M., et al. Ureaplasma meningitis and subdural collections in a neonate // Pediatr Infect Dis J. 2013. Vol. 32, N 9. P. 1043–1044. doi: 10.1097/INF.0b013e31829ae285
34. Hammerschlag M.R., Kohlhoff S.A. Chlamydia infections. В кн.: Textbook of pediatric infectious diseases. 8th ed. / R.D. Feigin, J. Cherry, G.J. Demmler-Harrison, editors. Philadelphia: WB Saunders, 2018. P. 1952–1962.
35. Hata A., Honda Y., Asada K., et al. *Mycoplasma hominis* meningitis in a neonate: case report and review // J Infect. 2008. Vol. 57, N 4. P. 338–343. doi: 10.1016/j.jinf.2008.08.002
36. He X.-y., Wang X.-b., Zhang R., et al. Investigation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric population from 12,025 cases with respiratory infection // Diagn Microbiol Infect Dis. 2013. Vol. 75, N 1. P. 22–27. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.027
37. Heggie A.D., Jaffe A., Stuart L.A., et al. Topical sulfacetamide vs oral erythromycin for neonatal chlamydial conjunctivitis // Am J Dis Child. 1985. Vol. 139, N 6. P. 564–566. doi: 10.1001/archpedi.1985.02140080034027
38. Heggie A.D., Lumicao G.G., Stuart L.A., Gyves M.T. Chlamydia trachomatis infection in mothers and infants. A prospective study // Am J Dis Child. 1981. Vol. 135, N 6. P. 507–511. doi: 10.1001/archpedi.1981.02130300007005
39. Huang F., Lu L., Jiang W., et al The epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in neonates // Braz J Infect Dis. 2016. Vol. 20, N 4. P. 374–378. doi: 10.1016/j.bjid.2016.04.008
40. Jang M.-O., Jang H.-C., Kim U.J., et al. Outcome of intravenous azithromycin therapy in patients with complicated scrub typhus compared with that of doxycycline therapy using propensity-matched analysis // Antimicrob Agents Chemother. 2014. Vol. 58, N 3. P. 1488–1493. doi: 10.1128/AAC.01996-13
41. Jonduo M.E., Vallely L.M., Wand H., et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with *Mycoplasma hominis*, *Urea-*

plasma urealyticum and *Ureaplasma parvum*: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2022. Vol. 12, N 8. ID e062990. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062990
42. Jouglet M., Wuillaume I., Buchs C., et al. Neonatal low respiratory tract chlamydia *trachomatis* infection: Diagnostic and treatment management // Respir Med Case Rep. 2019. Vol. 28. ID 100852. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100852
43. Kitajima H., Fujimura M., Takeuchi M., et al. Intrauterine Ureaplasma is associated with small airway obstruction in extremely preterm infants // Pediatr Pulmonol. 2022. Vol. 57, N 11. P. 2763–2773. doi: 10.1002/ppul.26098
44. Kumar S., Maria A., Saigal S.R., Maheshwari M. *Mycoplasma pneumoniae* as a cause of non-resolving pneumonia in a neonate // J Med Microbiol. 2010. Vol. 59, N 6. P. 731–732. doi: 10.1099/jmm.0.017491-0
45. Lapidaire W., Lucas A., Clayden J.D., et al. Human milk feeding and cognitive outcome in preterm infants: the role of infection and NEC reduction // Pediatr Res. 2022. Vol. 91, N 5. P. 1207–1214. doi: 10.1038/s41390-021-01367-z
46. Lowe J., Watkins W.J., Edwards M.O., et al. Association between pulmonary Ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis // Pediatr Infect Dis J. 2014. Vol. 33, N 7. P. 697–702. doi: 10.1097/INF.0000000000000239
47. Ma J., Wang Z., Luo C., et al. Epidemiological and clinical characteristics of neonatal *Ureaplasma urealyticum* infection // Infect Drug Resist. 2024. Vol. 17. P. 1323–1332. doi: 10.2147/IDR.S452014
48. Martín-Begué N., Frick M.A., Alarcón S., et al. Conjuntivitis neonatal // Acta Estrabológica. 2017. Vol. XLVI, N 2. P. 159–164.
49. Merchan L.M., Hassan H.E., Terrin M.L., et al. Pharmacokinetics, microbial response, and pulmonary outcomes of multidose intravenous azithromycin in preterm infants at risk for Ureaplasma respiratory colonization // Antimicrob Agents Chemother. 2015. Vol. 59, N 1. P. 570–578. doi: 10.1128/AAC.03951-14
50. Mishra K.N., Bhardwaj P., Mishra A., Kaushik A. Acute *Chlamydia trachomatis* respiratory infection in infants // J Glob Infect Dis. 2011. Vol. 3, N 3. P. 216–220. doi: 10.4103/0974-777X.83525
51. Morioka I., Fujibayashi H., Enoki E., et al. Congenital pneumonia with sepsis caused by intrauterine infection of *Ureaplasma parvum* in a term newborn: a first case report // J Perinatol. 2010. Vol. 30, N 5. P. 359–362. doi: 10.1038/jp.2009.145
52. Motomura K., Romero R., Xu Y., et al. Intraamniotic infection with *Ureaplasma parvum* causes preterm birth and neonatal mortality that are prevented by treatment with clarithromycin // mBio. 2020. Vol. 11, N 3. P. e00797–20. doi: 10.1128/mBio.00797-20
53. Numazaki K., Chiba S., Yamanaka T., et al. Pneumonia due to *Chlamydia trachomatis* in Japanese infants // Tohoku J Exp Med. 1984. Vol. 143, N 4. P. 413–420. doi: 10.1620/tjem.143.413
54. Numazaki K. Current problems of perinatal *Chlamydia trachomatis* infections // J Immune Based Ther Vaccines. 2004. Vol. 2, N 1. ID 4. doi: 10.1186/1476-8518-2-4
55. Nunes C.R., Procianoy R.S., Corso A.L., Silveira R.C. Use of azithromycin for the prevention of lung injury in mechanically ventilated preterm neonates: A randomized controlled trial // Neonatology. 2020. Vol. 117, N 4. P. 522–528. doi: 10.1159/000509462
56. Ollikainen J., Hiekkaniemi H., Korppi M., et al. Ureaplasma urealyticum infection associated with acute respiratory insufficiency and death in premature infants // J Pediatr. 1993. Vol. 122, N 5. P. 756–760. doi: 10.1016/s0022-3476(06)80022-3
57. Ozdemir R., Sari F.N., Tunay Z.O., et al. The association between respiratory tract *Ureaplasma urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants ⩽1250 g // Eye. 2012. Vol. 26. P. 992–996. doi: 10.1038/eye.2012.77
58. Pellowe C., Pratt R.J. Neonatal conjunctivitis and pneumonia due to chlamydia infection // Infant. 2006. Vol. 2, N 1. P. 16–17.
59. Pierro M., Van Mechelen K., Van Westering-Kroon E., et al. Endotypes of prematurity and phenotypes of bronchopulmonary dysplasia: toward personalized neonatology // J Pers Med. 2022. Vol. 12, N 5. ID 687. doi: 10.3390/jpm12050687
60. Popovich D.C., McAlhany A. Practitioner care and screening guidelines for infants born to chlamydia-positive mothers // Newborn Infant Nurs Rev. 2004. Vol. 4, N 1. P. 51–55. doi: 10.1053/j.nainr.2003.12.004
61. Rittenschober-Böhm J., Waldhoer T., Shulz S.M., et al. First trimester vaginal Ureaplasma biovar colonization and preterm birth: results of a prospective multicenter study // Neonatology. 2018. Vol. 113, N 1. P. 1–6. doi: 10.1159/000480065
62. Rosenman M.B., Mahon B.E., Downs S.M., Kleiman M.B. Oral erythromycin prophylaxis vs watchful waiting in caring for newborns exposed to *Chlamydia trachomatis* // Arch Pediatr Adolesc Med. 2003. Vol. 157, N 6. P. 565–571. doi: 10.1001/archpedi.157.6.565
63. Samonini A., Grosse C., Aschero A., et al. Congenital pneumonia owing to *Mycoplasma pneumoniae* // J Pediatr. 2018. Vol. 203. P. 460–460.E1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.055
64. Sancak S., Gursoy T., Tuten A., et al. A pioneering study: oral clarithromycin treatment for feeding intolerance in very low birth weight preterm infants // J Matern Fetal Neonatal Med. 2018. Vol. 31, N 8. P. 988–992. doi: 10.1080/14767058.2017.1304908
65. Sanchez P.J., Regan J.A. Vertical transmission of *Ureaplasma urealyticum* from mothers to preterm infants // Pediatr Infect Dis J. 1990. Vol. 9, N 6. P. 398–401. doi: 10.1097/00006454-199006000-00006
66. Schaefer C., Peters P., Miller R.K. Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment. UK–USA, 2007. 875 p.
67. Schelonka R.L., Katz B., Waites K.B., Benjamin D.K. Jr. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques // Pediatr Infect Dis J. 2005. Vol. 24, N 12. P. 1033–1039. doi: 10.1097/01.inf.0000190632.31565.83
68. Schelonka R.L., Waites K.B. Ureaplasma infection and neonatal lung disease // Semin Perinatol. 2007. Vol. 31, N 1. P. 2–9. doi: 10.1053/j.semperi.2007.01.001
69. See H., Lachenaud J., Alberti C., et al. Outcome of very preterm infants with *Mycoplasma/Ureaplasma* airway colonization treated with josamycine // Acta Paediatr. 2010. Vol. 99, N 4. P. 625–626. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01658.x
70. Silwedel C., Speer C.P., Härtel C., Glaser K. Ureaplasma-driven neuroinflammation in neonates: Assembling the puzzle pieces // Neonatology. 2020. Vol. 117, N 6. P. 665–672. doi: 10.1159/000512019
71. Smith C., Egunsola O., Choonara I., et al. Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review // BMJ Open. 2015. Vol. 5, N 12. ID e008194. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008194
72. Smith J., Taylor-Robinson D. Infection due to *Chlamydia trachomatis* in pregnancy and the newborn // Baillières Clin Obstet Gynaecol. 1993. Vol. 7, N 1. P. 237–255. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80154-3
73. Sollecito D., Midulla M., Bavastrelli M., et al. *Chlamydia trachomatis* in neonatal respiratory distress of very preterm babies:

biphasic clinical picture // Acta Paediatr. 1992. Vol. 81, N 10. P. 788–791. doi: 10.1111/j.1651-2227.1992.tb12104.x
74. Sprong K.E., Mabenge M., Wright C.A., Govender S. *Ureaplasma* species and preterm birth: current perspectives // Crit Rev Microbiol. 2020. Vol. 46, N 2. P. 169–181. doi: 10.1080/1040841X.2020.1736986
75. Stol K., Jans J., Ott de Bruin L., et al. Perinatal infections with ureaplasma // Pediatr Infect Dis J. 2021. Vol. 40, N 5S. P. S26–S30. doi: 10.1097/INF.0000000000002859
76. Sun T., Fu J. Analysis of the clinical features of intrauterine ureaplasma urealyticum infection in preterm infants: A case-control study // Front Pediatr. 2021. Vol. 9. ID 774150. doi: 10.3389/fped.2021.774150
77. Sung T.-J. Ureaplasma infections in pre-term infants: Recent information regarding the role of Ureaplasma species as neonatal pathogens // Korean J Pediatr. 2010. Vol. 53, N 12. P. 989–993. doi: 10.3345/kjp.2010.53.12.989
78. Tiller C.M. Chlamydia during pregnancy: Implications and impact on perinatal and neonatal outcomes // J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2002. Vol. 31, N 1. P. 93–98. doi: 10.1111/j.1552-6909.2002.tb00027.x
79. Tipple M.A., Beem M.O., Saxon E.M. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age // Pediatrics. 1979. Vol. 63, N 2. P. 192–197. doi: 10.1542/peds.63.2.192
80. Van Mechelen K., van Westering-Kroon E., Hütten M., et al. Placing ureaplasma within the context of bronchopulmonary dysplasia endotypes and phenotypes // Children. 2023. Vol. 10, N 2. ID 256. doi: 10.3390/children10020256
81. Viscardi R.M. Ureaplasma species: Role in diseases of prematurity // Clin Perinatol. 2010. Vol. 37, N 2. P. 393–409. doi: 10.1016/j.clp.2009.12.003
82. Viscardi R.M. Ureaplasma species: role in neonatal morbidities and outcomes // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014. Vol. 99, N 1. P. F87–92. doi: 10.1136/archdischild-2012-303351
83. Viscardi R.M., Hashmi N., Gross G.W., et al. Incidence of invasive ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage // J Perinatol. 2008. Vol. 28, N 11. P. 759–765. doi: 10.1038/jp.2008.98
84. Viscardi R.M., Terrin M.L., Magder L.S., et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate Ureaplasma in preterm infants // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020. Vol. 105, N 6. P. F615–F622. doi: 10.1136/archdischild-2019-318122
85. Viscardi R.M., Kallapur S.G. Role of Ureaplasma respiratory tract colonization in bronchopulmonary dysplasia pathogenesis: Current concepts and update // Clin Perinatol. 2015. Vol. 42, N 4. P. 719–738. doi: 10.1016/j.clp.2015.08.003
86. Waites K.B., Katz B., Schelonka R.L. Mycoplasmas and Ureaplasmas as neonatal pathogens // Clin Microbiol Rev. 2005. Vol. 18. P. 757–789. doi: 10.1128/CMR.18.4.757-789.2005
87. Waites K.B., Schelonka R.L., Xiao L., et al. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma species* and *Mycoplasma hominis* // Semin Fetal Neonatal Med. 2009. Vol. 14, N 4. P. 190–199. doi: 10.1016/j.siny.2008.11.009
88. Wang Q., Wang K., Yuanbo Z., et al. Neonatal *Ureaplasma parvum* meningitis: A case report and literature review // Transl Pediatr. 2020. Vol. 9, N 2. P. 174–179. doi: 10.21037/tp.2020.02.04
89. Weinstock H., Dean D., Bolan G. *Chlamydia trachomatis* infections // Infect Dis Clin North Am. 1994. Vol. 8, N 4. P. 797–819. doi: 10.1016/S0891-5520(20)30627-9
90. World Health Organization. WHO Guidelines for the treatment of chlamydia trachomatis. Geneva: World Health Organization, 2016.
91. Xi M., Cui S., Zhong Y.-L., et al. Meningitis in neonate caused by *Mycoplasma hominis*: A case report // Heliyon. 2023. Vol. 10, N 1. ID e23489. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23489
92. Yip P.-P., Chan W.-h., Yip K.-t., et al. The use of polymerase chain reaction assay versus conventional methods in detecting neonatal chlamydial conjunctivitis // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2008. Vol. 45, N 4. P. 234–239. doi: 10.3928/01913913-20080701-17
93. Zar H.J. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment // Paediatr Drugs. 2005. Vol. 7, N 2. P. 103–110. doi: 10.2165/00148581-200507020-00003
94. Zikic A., Schünemann H., Wi T., et al. Treatment of neonatal chlamydial conjunctivitis: a systematic review and meta-analysis // J Pediatric Infect Dis Soc. 2018. Vol. 7, N 3. P. e107–e115. doi: 10.1093/jpids/piy060

REFERENCES

1. Association of Infectious Disease Physicians of St. Petersburg and Leningrad Region (AVISPO), Euro-Asian Society for Infectious Diseases (EASID). *Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Pneumonia caused by chlamydia in children and adults. ICD10: J16.0*. Ministry of health of the Russian Federation; 2019. 41 p. (In Russ.)
2. All-Russian Public Organization "Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists", All-Russian Public Organization "Russian Society of Obstetricians and Gynecologists". *Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Urogenital diseases caused by Mycoplasma genitalium*. Ministry of health of the Russian Federation; 2023. 33 p. (In Russ.)
3. All-Russian Public Organization "Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists", All-Russian Public Organization "Russian Society of Obstetricians and Gynecologists". *Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Chlamydia infection (Urogenital). ICD code A56 / A74*. Ministry of health of the Russian Federation; 2023. 41 p. (In Russ.)
4. Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenereologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(4):8–23. doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23 EDN: GPRIJE
5. Lobzin YuV, Pozdnyak AL, Sidorchuk SN. *Chlamydial infections. Diagnosis, clinic, treatment, rehabilitation. Manual for doctors*. Saint Petersburg: "Publishing house FOLIANT"; 2010. 488 p. EDN: ZFZLFX (In Russ.)
6. Savenkova MS, Savenkov MP. Topical issues concerning treatment of intracellular bacterial pathogens in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(4):326–335. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-326-335 EDN: OPIHAW
7. American Academy of Pediatrics. *Chlamydia trachomatis*. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. *Red book: 2021–2024 report of the committee on infectious diseases, 32nd ed*. AAP Books; 2024. 1261 p.
8. Ansari NS, Asztalos E, Rolnitsky A. *Mycoplasma hominis* meningitis in an extremely preterm newborn: a case report. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):69. doi: 10.1186/s12887-021-02532-3

9. Balla E, Donders GGG, Petrovay F, Urbán E. Seroprevalence of anti-*Chlamydia trachomatis* IgM in neonatal respiratory tract infections in Hungary. *J Med Microbiol*. 2017;66(8):1114–1117. doi: 10.1099/jmm.0.000557
10. Balla E, Petrovay F. *Chlamydia trachomatis* Infections in neonates. In: Mares M, editor. *Chlamydia*. IntechOpen; 2012. P. 133–156. doi: 10.5772/31007
11. Balla E, Petrovay F, Erdosi T, et al. Distribution of chlamydia trachomatis genotypes in neonatal conjunctivitis in Hungary. *J Med Microbiol*. 2017;66(7):915–918. doi: 10.1099/jmm.0.000523
12. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(2):111–118. doi: 10.1002/ppul.21352
13. Bell TA, Kuo CC, Stamm WE, et al. Direct fluorescent monoclonal antibody stain for rapid detection of infant Chlamydia trachomatis infections. *Pediatrics*. 1984;74(2):224–228.
14. Bell TA, Stamm WE, Kuo CC, et al. Risk of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis* by mode of delivery. *J Infect*. 1994;29(2):165–169. doi: 10.1016/s0163-4453(94)90674-2
15. Bell TA, Stamm WE, Wang SP, et al. Chronic Chlamydia trachomatis infections in infants. *JAMA*. 1992;267(3):400–402. doi: 10.1001/jama.267.3.400
16. Bertsche A, Wagner MH, Bollmann R, et al. An unusual manifestation of a neonatal Chlamydia infection. *J Child Neurol*. 2008;23(8):948–949. doi: 10.1177/0883073808315443
17. Biran V, Dumitrescu AM, Doit C, et al. *Ureaplasma parvum* meningitis in a full-term newborn. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(12):1154. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f69013
18. Blas MM, Canchihuaman FA, Alva IE, Hawes SE. Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: a population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Infect*. 2007;83(4):314–318. doi: 10.1136/sti.2006.022665
19. Butranova OI, Ushkalova EA, Zyryanov SK, Chenkurov MS. Developmental pharmacokinetics of antibiotics used in neonatal ICU: Focus on preterm infants. *Biomedicines*. 2023;11(3):940. doi: 10.3390/biomedicines11030940
20. Capoccia R, Greub G, Baud D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(3):231–240. doi: 10.1097/QCO.0b013e328360db58
21. www.cdc.gov [Internet]. Centers for disease control and prevention. sexually transmitted disease surveillance 2023 [cited 25 Oct 2024]. Available from: https://www.cdc.gov/sti-statistics/annual/summary.html
22. Chen CJ, Wu KG, Tang RB, et al. Characteristics of *Chlamydia trachomatis* infection in hospitalized infants with lower respiratory tract infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007;40(3):255–259.
23. Civardi E, Garofoli F, Mazzucchelli I, et al. Enteral nutrition and infections: the role of human milk. *Early Hum Dev*. 2014;90(S1): S57–S59. doi: 10.1016/S0378-3782(14)70019-2
24. Darville T. *Chlamydia trachomatis* infections in neonates and young children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16(4):235–244. doi: 10.1053/j.spid.2005.06.004
25. BenEzra D. *Blepharitis and conjunctivitis. Guidelines for diagnosis and treatment*. Editonal glosa, 2006. 248 p.
26. Di Paolo A, Gori G, Tascini C, et al. Clinical pharmacokinetics of antibacterials in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(7):511–542. doi: 10.1007/s40262-013-0062-9
27. Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics*. 2015;135(3):483–488. doi: 10.1542/peds.2014-2026
28. Fobe C, Van Grambezen B, Moniotte S, et al. Torsade de pointe due to QT prolongation following erythromycin administration in a preterm infant. *Acta Cardiol*. 2022;77(7):597–601. doi: 10.1080/00015385.2021.1968153
29. Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis*. 2003;187(3):518–521. doi: 10.1086/368205
30. Pacifici GM. Clinical pharmacology of macrolides in infants and children. *Biomed J Sci Tech Res*. 2022;46(1):7302. doi: 10.26717/BJSTR.2022.46.007302
31. Givner LB, Rennels MB, Woodward CL, Huang S-W. *Chlamydia trachomatis* infection in infant delivered by cesarean section. *Pediatrics*. 1981;68(3):420–411. doi: 10.1542/peds.68.3.420
32. González-Fernández MD, Escarcega-Tame MA, Lopez-Hurtado M, et al. Identification of Chlamydia trachomatis genotypes in newborns with respiratory distress. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;98(6): 436–445. doi: 10.1016/j.anpede.2023.04.010
33. Gwee A, Chinnappan M, Starr M, et al. *Ureaplasma meningitis* and subdural collections in a neonate. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):1043–1044. doi: 10.1097/INF.0b013e31829ae285
34. Hammerschlag MR, Kohlhoff SA. Chlamydia infections. In: Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases. 8th ed*. Philadelphia: WB Saunders; 2018. P. 1952–1962.
35. Hata A, Honda Y, Asada K, et al. *Mycoplasma hominis* meningitis in a neonate: case report and review. *J Infect*. 2008;57(4):338–343. doi: 10.1016/j.jinf.2008.08.002
36. He X-y, Wang X-b, Zhang R, et al. Investigation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric population from 12,025 cases with respiratory infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(1):22–27. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.08.027
37. Heggie AD, Jaffe A, Stuart LA, et al. Topical sulfacetamide vs oral erythromycin for neonatal chlamydial conjunctivitis. *Am J Dis Child*. 1985;139(6):564–566. doi: 10.1001/archpedi.1985.02140080034027
38. Heggie AD, Lumicao GG, Stuart LA, Gyves MT. *Chlamydia trachomatis* infection in mothers and infants. A prospective study. *Am J Dis Child*. 1981;135(6):507–511. doi: 10.1001/archpedi.1981.02130300007005
39. Huang F, Lu L, Jiang W, et al The epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in neonates. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(4):374–378. doi: 10.1016/j.bjid.2016.04.008
40. Jang M-O, Jang H-C, Kim UJ, et al. Outcome of intravenous azithromycin therapy in patients with complicated scrub typhus compared with that of doxycycline therapy using propensity-matched analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1488–1493. doi: 10.1128/AAC.01996-13
41. Jonduo ME, Vallely LM, Wand H, et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(8): e062990. doi: 10.1136/bmjopen-2022-062990
42. Jouglet M, Wuillaume I, Buchs C, et al. Neonatal low respiratory tract chlamydia *trachomatis* infection: Diagnostic and treatment management. *Respir Med Case Rep*. 2019;28:100852. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100852

43. Kitajima H, Fujimura M, Takeuchi M, et al. Intrauterine Ureaplasma is associated with small airway obstruction in extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(11):2763–2773. doi: 10.1002/ppul.26098
44. Kumar S, Maria A, Saigal SR, Maheshwari M. *Mycoplasma pneumoniae* as a cause of non-resolving pneumonia in a neonate. *J Med Microbiol*. 2010;59(6):731–732. doi: 10.1099/jmm.0.017491-0
45. Lapidaire W, Lucas A, Clayden JD, et al. Human milk feeding and cognitive outcome in preterm infants: the role of infection and NEC reduction. *Pediatr Res*. 2022;91(5):1207–1214. doi: 10.1038/s41390-021-01367-z
46. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, et al. Association between pulmonary Ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):697–702. doi: 10.1097/INF.0000000000000239
47. Ma J, Wang Z, Luo C, et al. Epidemiological and clinical characteristics of neonatal *Ureaplasma urealyticum* infection. *Infect Drug Resist*. 2024;17:1323–1332. doi: 10.2147/IDR.S452014
48. Martín-Begué N, Frick MA, Alarcón S, et al. Conjuntivitis neonatal. *Acta Estrabológica*. 2017;46(2):159–164 (In Spanish).
49. Merchan LM, Hassan HE, Terrin ML, et al. Pharmacokinetics, microbial response, and pulmonary outcomes of multidose intravenous azithromycin in preterm infants at risk for Ureaplasma respiratory colonization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(1):570–578. doi: 10.1128/AAC.03951-14
50. Mishra KN, Bhardwaj P, Mishra A, Kaushik A. Acute *Chlamydia trachomatis* respiratory infection in infants. *J Glob Infect Dis*. 2011;3(3):216–220. doi: 10.4103/0974-777X.83525
51. Morioka I, Fujibayashi H, Enoki E, et al. Congenital pneumonia with sepsis caused by intrauterine infection of *Ureaplasma parvum* in a term newborn: a first case report. *J Perinatol*. 2010;30(5):359–362. doi: 10.1038/jp.2009.145
52. Motomura K, Romero R, Xu Y, et al. Intraamniotic infection with *Ureaplasma parvum* causes preterm birth and neonatal mortality that are prevented by treatment with clarithromycin. *mBio*. 2020;11(3):e00797–20. doi: 10.1128/mBio.00797-20
53. Numazaki K, Chiba S, Yamanaka T, et al. Pneumonia due to *Chlamydia trachomatis* in Japanese infants. *Tohoku J Exp Med*. 1984;143(4):413–420. doi: 10.1620/tjem.143.413
54. Numazaki K. Current problems of perinatal *Chlamydia trachomatis* infections. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2004;2(1):4. doi: 10.1186/1476-8518-2-4
55. Nunes CR, Procianoy RS, Corso AL, Silveira RC. Use of azithromycin for the prevention of lung injury in mechanically ventilated preterm neonates: A randomized controlled trial. *Neonatology*. 2020;117(4):522–528. doi: 10.1159/000509462
56. Ollikainen J, Hiekkaniemi H, Korppi M, et al. *Ureaplasma urealyticum* infection associated with acute respiratory insufficiency and death in premature infants. *J Pediatr*. 1993;122(5):756–760. doi: 10.1016/s0022-3476(06)80022-3
57. Ozdemir R, Sari FN, Tunay ZO, et al. The association between respiratory tract *Ureaplasma urealyticum* colonization and severe retinopathy of prematurity in preterm infants ⩽1250 g. *Eye*. 2012;26:992–996. doi: 10.1038/eye.2012.77
58. Pellowe C, Pratt RJ. Neonatal conjunctivitis and pneumonia due to chlamydia infection. *Infant*. 2006;2(1):16–17.
59. Pierro M, Van Mechelen K, Van Westering-Kroon E, et al. Endotypes of prematurity and phenotypes of bronchopulmonary dysplasia: toward personalized neonatology. *J Pers Med*. 2022;12(5):687. doi: 10.3390/jpm12050687
60. Popovich DC, McAlhany A. Practitioner care and screening guidelines for infants born to chlamydia-positive mothers. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2004;4(1):51–55. doi: 10.1053/j.nainr.2003.12.004
61. Rittenschober-Böhm J, Waldhoer T, Shulz SM, et al. First trimester vaginal *Ureaplasma biovar* colonization and preterm birth: results of a prospective multicenter study. *Neonatology*. 2018;113(1):1–6. doi: 10.1159/000480065
62. Rosenman MB, Mahon BE, Downs SM, Kleiman MB. Oral erythromycin prophylaxis vs watchful waiting in caring for newborns exposed to *Chlamydia trachomatis*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(6):565–571. doi: 10.1001/archpedi.157.6.565
63. Samonini A, Grosse C, Aschero A, et al. Congenital pneumonia owing to mycoplasma pneumonia. *J Pediatr*. 2018;203:460–460.E1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.055
64. Sancak S, Gursoy T, Tuten A, et al. A pioneering study: oral clarithromycin treatment for feeding intolerance in very low birth weight preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(8):988–992. doi: 10.1080/14767058.2017.1304908
65. Sanchez PJ, Regan JA. Vertical transmission of *Ureaplasma urealyticum* from mothers to preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9(6):398–401. doi: 10.1097/00006454-199006000-00006
66. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment*. UK–USA, 2007. 875 p.
67. Schelonka RL, Katz B, Waites KB, Benjamin DK Jr. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(12):1033–1039. doi: 10.1097/01.inf.0000190632.31565.83
68. Schelonka RL, Waites KB. Ureaplasma infection and neonatal lung disease. *Semin Perinatol*. 2007;31(1):2–9. doi: 10.1053/j.semperi.2007.01.001
69. See H, Lachenaud J, Alberti C, et al. Outcome of very preterm infants with Mycoplasma/Ureaplasma airway colonization treated with josamycine. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):625–626. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01658.x
70. Silwedel C, Speer CP, Härtel C, Glaser K. Ureaplasma-driven neuroinflammation in neonates: Assembling the puzzle pieces. *Neonatology*. 2020;117(6):665–672. doi: 10.1159/000512019
71. Smith C, Egunsola O, Choonara I, et al. Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008194. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008194
72. Smith J, Taylor-Robinson D. Infection due to *Chlamydia trachomatis* in pregnancy and the newborn. *Baillières Clin Obstet Gynaecol*. 1993;7(1):237–255. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80154-3
73. Sollecito D, Midulla M, Bavastrelli M, et al. Chlamydia trachomatis in neonatal respiratory distress of very preterm babies: biphasic clinical picture. *Acta Paediatr*. 1992;81(10):788–791. doi: 10.1111/j.1651-2227.1992.tb12104.x
74. Sprong KE, Mabenge M, Wright CA, Govender S. Ureaplasma species and preterm birth: current perspectives. *Crit Rev Microbiol*. 2020;46(2):169–181. doi: 10.1080/1040841X.2020.1736986
75. Stol K, Jans J, Ott de Bruin L, et al. Perinatal infections with ureaplasma. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(5S):S26–S30. doi: 10.1097/INF.0000000000002859
76. Sun T, Fu J. Analysis of the clinical features of intrauterine ureaplasma urealyticum infection in preterm infants: A case-control study. *Front Pediatr*. 2021;9:774150. doi: 10.3389/fped.2021.774150

77. Sung T-J. Ureaplasma infections in pre-term infants: Recent information regarding the role of Ureaplasma species as neonatal pathogens. *Korean J Pediatr*. 2010;53(12):989–993. doi: 10.3345/kjp.2010.53.12.989
78. Tiller CM. Chlamydia during pregnancy: Implications and impact on perinatal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2002;31(1):93–98. doi: 10.1111/j.1552-6909.2002.tb00027.x
79. Tipple MA, Beem MO, Saxon EM. Clinical characteristics of the afebrile pneumonia associated with *Chlamydia trachomatis* infection in infants less than 6 months of age. *Pediatrics*. 1979;63(2): 192–197. doi: 10.1542/peds.63.2.192
80. Van Mechelen K, van Westering-Kroon E, Hütten M, et al. Placing ureaplasma within the context of bronchopulmonary dysplasia endotypes and phenotypes. *Children*. 2023;10(2):256. doi: 10.3390/children10020256
81. Viscardi RM. Ureaplasma species: Role in diseases of prematurity. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):393–409. doi: 10.1016/j.clp.2009.12.003
82. Viscardi RM. Ureaplasma species: role in neonatal morbidities and outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(1):F87–92. doi: 10.1136/archdischild-2012-303351
83. Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, et al. Incidence of invasive ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol*. 2008;28(11):759–765. doi: 10.1038/jp.2008.98
84. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate Ureaplasma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(6):F615–F622. doi: 10.1136/archdischild-2019-318122
85. Viscardi RM, Kallapur SG. Role of Ureaplasma respiratory tract colonization in bronchopulmonary dysplasia pathogenesis: Current concepts and update. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):719–738. doi: 10.1016/j.clp.2015.08.003
86. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. Mycoplasmas and Ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:757–789. doi: 10.1128/CMR.18.4.757-789.2005
87. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, et al. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma species* and *Mycoplasma hominis*. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(4):190–199. doi: 10.1016/j.siny.2008.11.009
88. Wang Q, Wang K, Yuanbo Z, et al. Neonatal *Ureaplasma parvum* meningitis: A case report and literature review. *Transl Pediatr*. 2020;9(2):174–179. doi: 10.21037/tp.2020.02.04
89. Weinstock H, Dean D, Bolan G. *Chlamydia trachomatis* infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1994;8(4):797–819. doi: 10.1016/S0891-5520(20)30627-9
90. World Health Organization. *WHO Guidelines for the treatment of chlamydia trachomatis*. Geneva: World Health Organization; 2016.
91. Xi M, Cui S, Zhong Y-L, et al. Meningitis in neonate caused by *Mycoplasma hominis*: A case report. *Heliyon*. 2023;10(1):e23489. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23489
92. Yip P-P, Chan W-h, Yip K-t, et al. The use of polymerase chain reaction assay versus conventional methods in detecting neonatal chlamydial conjunctivitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45(4):234–239. doi: 10.3928/01913913-20080701-17
93. Zar HJ. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. *Paediatr Drugs*. 2005;7(2):103–110. doi: 10.2165/00148581-200507020-00003
94. Zikic A, Schünemann H, Wi T, et al. Treatment of neonatal chlamydial conjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(3):e107–e115. doi: 10.1093/jpids/piy060

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Елена Венедиктовна Бем, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-9337-5667; eLibrary SPIN: 2811-5938; e-mail: e.bohm@inbox.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Rector, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Elena V. Bem, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-9337-5667; eLibrary SPIN: 2811-5938; e-mail: e.bohm@inbox.ru

ОБ АВТОРАХ

***Александра Сергеевна Панченко,** д-р. мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0003-2313-3941; eLibrary SPIN: 9552-2350; e-mail: sashawomen18@mail.ru

Екатерина Николаевна Балашова, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова, доцент кафедры неонатологии института неонатологии и педиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbl99@gmail.com

Галина Николаевна Чумакова, д-р. мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5353-4610; eLibrary SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

Марина Ивановна Левадневa, заведующая отделением физиологии новорожденных перинатального центра, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-6716-7567; eLibrary SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Ирина Владимировна Мызникова, заведующая отделением патологии новорожденных и детей раннего возраста Перинатального центра, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8624-1854; e-mail: irinayurko2014@yandex.ru

Светлана Евгеньевна Павлова, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-5423-0950; eLibrary SPIN: 1761-4768; e-mail: svetlanapav.spb@mail.ru

Лариса Андреевна Романова, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-0828-5491; eLibrary SPIN: 6460-5491; e-mail: l_romanova2011@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Alexandra S. Panchenko,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-2313-3941; eLibrary SPIN: 9552-2350; e-mail: sashawomen18@mail.ru

Ekaterina N. Balashova, MD, PhD, Assistant of the Department of Neonatology, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbal99@gmail.com

Galina N. Chumakova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5353-4610; eLibrary SPIN: 1821-0198; e-mail: zelchum-neo@yandex.ru

Marina I. Levadneva, Head of the Department of Newborn Physiology at the Perinatal Center, Assistant of the of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6716-7567; eLibrary SPIN: 2780-6674; e-mail: m-lev11@yandex.ru

Irina V. Myznikova, Head of the Department of Pathology of Newborns and Young Children of the Perinatal Center, Assistant of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8624-1854; e-mail: irinayurko2014@yandex.ru

Svetlana E. Pavlova, Assistant Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-5423-0950; eLibrary SPIN: 1761-4768; e-mail: svetlanapav.spb@mail.ru

Larisa A. Romanova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-0828-5491; eLibrary SPIN: 6460-5491; e-mail: l_romanova2011@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Лариса Арзумановна Федорова, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ORCID: 0000-0001-9747-762X; eLibrary SPIN: 5474-0902;
e-mail: arslarissa@rambler.ru

Екатерина Евгеньевна Яковлева, канд. мед. наук, заведующая отделением клинической фармакологии, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0270-0217;
eLibrary SPIN: 6728-7340; e-mail: eeiakovleva@mail.ru

AUTHORS' INFO

Larisa A. Fedorova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9747-762X;
eLibrary SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

Ekaterina E. Yakovleva, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0270-0217;
eLibrary SPIN: 6728-7340; e-mail: eeiakovleva@mail.ru





ЭКО • ВЕКТОР

СЕРТИФИКАТ

319

Настоящим подтверждается, что

ОКСАНА БОРЩ

Успешно прошел(прошла) курс

ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

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

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

2020-10-23
Дата

«Академия «Эко-Вектор»

С. А. Афонин

И. Г. Родин

Онлайн курсы

1. **Публикации в международных научных журналах, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

2. **Публикации в международных научных журналах.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

3. **Основы академического письма (на английском языке).**
   10 академических часов. Сертификат участника.

4. **Школа научного редактора, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

5. **Школа научного редактора.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

6. **Статистика в научной публикации.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

7. **Запуск и ведение соцсетей для ученого, журнала или научной организации.**
   8 академических часов. Сертификат участника.

8. **Объясняя свою работу: научные коммуникации, презентация, постер.**
   5 академических часов. Сертификат участника.

9. **Искусство публичных выступлений для ученого.**
   3 академических часа. Сертификат участника.

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

ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ «Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

Для молодых и опытных ученых

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15625-32

Возможности использования оценки ретикулоцитарных индексов для назначения медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных

А.М. Козарезова[1,2], Н.Н. Климкович[1], О.В. Красько[3], Т.М. Юрага[1]

[1] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;
[2] Клинический родильный дом Минской области, Минск, Республика Беларусь;
[3] Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Актуальность. На сегодняшний день литература содержит достаточное количество рекомендаций по медицинской помощи при ранней анемии недоношенных, однако разнятся определенные сроки начала ее профилактики. Поэтому актуален поиск лабораторных критериев, определяющих своевременность медикаментозной профилактики данного заболевания.

Цель — выявить возможности использования оценки ретикулоцитарных индексов для назначения медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 35 недоношенных новорожденных. Они были разделены на две группы: 1-ю группу составили недоношенные, у которых ранняя анемия недоношенных развилась до 30-х суток жизни (n = 16), а 2-ю группу — дети с более поздним сроком манифестации данного заболевания (n = 19). Проанализированы показатели общего анализа крови с ретикулоцитарными индексами и уровень ферритина, трансферрина, лактоферрина, эритропоэтина в сыворотке крови на момент выставления диагноза ранней анемии недоношенных.

Результаты. Установление абсолютного количества ретикулоцитов ниже 110×10^9/л и относительного количество ретикулоцитов менее 2,6 % на 8–14-й дни жизни недоношенного ребенка определяют необходимость назначения медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных в этот временной промежуток.

Выводы. Назначение медикаментозной профилактики на основании полученных лабораторных показателей позволит отсрочить раннее начало (до 30-х суток жизни) анемии недоношенных детей, а также уменьшить кратность и объем взятия крови.

Ключевые слова: профилактика анемии недоношенных; ранняя анемия недоношенных; ретикулоцитарные индексы; недоношенные новорожденные.

Как цитировать

Козарезова А.М., Климкович Н.Н., Красько О.В., Юрага Т.М. Возможности использования оценки ретикулоцитарных индексов для назначения медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 25–32. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15625-32

Рукопись получена: 15.10.2024 **Рукопись одобрена:** 20.11.2024 **Опубликована online:** 30.12.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15625-32

Possibilities of using reticulocyte indices for prescribing prevention of early anemia of prematurity

Anna M. Kozarezova[1,2], Natalia N. Klimkovich[1], Olga V. Krasko[3], Tamara M. Yuraga[1]

[1] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;
[2] Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Belarus;
[3] United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

ABSTRACT

BACKGROUND: To date, the literature contains a sufficient number of recommendations for medical care for early anemia of prematurity. But the timing of the beginning of prevention of this disease varies. Therefore, the search of laboratory criteria for the start of drag prevention of anemia of prematurity is very relevant.

AIM: Identify the possibilities of using reticulocyte indices for prescribing drug prevention of early anemia of prematurity.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective cohort study included 35 preterm infants. They were divided into two groups. The group 1 consisted of premature infants with early anemia of prematurity which developed before the 30th day of life (*n* = 16). The group 2 was children with a later manifestation of this disease (*n* = 19). We were analyzed the parameters of the general blood test with reticulocyte indices and the level of ferritin, transferrin, lactoferrin, erythropoietin in the blood serum at the time of diagnosis of early anemia of prematurity.

RESULTS: Determination of the absolute number of reticulocytes below 110×10^9/L and the relative number of reticulocytes less than 2.6% on days 8–14 of premature baby's life determine the drug prevention of early anemia of prematurity in this time period.

CONCLUSIONS: Prescribing drug prophylaxis based on the obtained laboratory parameters will prevent the early onset (before the 30th day of life) of early anemia in premature infants, as well as reduce the frequency and volume of blood sampling.

Keywords: prevention of anemia of prematurity; early anemia of prematurity; reticulocyte indices; premature newborns.

To cite this article

Kozarezova AM, Klimkovich NN, Krasko OV, Yuraga TM. Possibilities of using reticulocyte indices for prescribing prevention of early anemia of prematurity. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(6):25–32. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15625-32

Received: 15.10.2024 **Accepted:** 20.11.2024 **Published online:** 30.12.2024

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ранняя анемия недоношенных (РАН) представляет собой гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина, эритроцитов и/или гематокрита более чем на 2 стандартных отклонения от референсных значений для данного постнатального возраста, и диагностируется у недоношенного ребенка на 3–10-й неделях жизни [1, 3]. При развитии РАН более тяжелое течение принимают такие заболевания, как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит [5], а у недоношенных детей сроком гестации до 32 нед. РАН ассоциирована с высоким процентом внутричерепных кровоизлияний [6].

На сегодняшний день литература содержит достаточное количество рекомендаций по профилактике РАН, которые разнятся в зависимости от страны и уровней оказания медицинской помощи. Так, созданы работы о мерах снижения риска возникновения и тяжести анемии у недоношенных в результате мероприятий, направленных на уменьшение потери крови ребенком [11]. Предложены также медикаментозные профилактические мероприятия: введение препаратов эритропоэтина, дотации различных субстратов с целью стимуляции выработки эритроидных клеток в костном мозге [7, 8].

Существуют общие рекомендации о необходимости дотаций препаратов железа и фолиевой кислоты для недоношенных детей с целью предотвращения его дефицита и возникновения железодефицитной анемии [2, 8, 9]. Однако сроки начала профилактического приема препаратов железа с целью предотвращения его дефицита у недоношенного ребенка разнятся [4, 8]. Возможно, патогенетически обоснованное назначение медикаментозной профилактики РАН позволит отсрочить время манифестации и/или уменьшить тяжесть анемии у недоношенного ребенка. Поэтому актуален поиск лабораторных критериев, определяющих своевременность медикаментозной профилактики РАН.

Цель — выявить возможности использования оценки ретикулоцитарных индексов для назначения медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное когортное исследование включены 35 недоношенных новорожденных с РАН, которые родились и выхаживались в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» (Минск) в период с 2021 по 2023 г. Проведение настоящего исследования было одобрено независимым этическим комитетом. От законных представителей всех детей получено письменное информированное добровольное согласие на участие ребенка в исследовании. Критерии диагностики РАН сформированы на основании федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей [1].

Общий анализ крови был выполнен в клинико-диагностической лаборатории Клинического родильного дома Минской области на аппарате Sysmex XN-350 (Sysmex Corporation, Япония). Показатели эритроцитов и ретикулоцитов гемограммы проанализированы на момент выставления диагноза РАН и с рождения в динамике с периодичностью 5–7 дней до манифестации анемии. Содержание ферритина и трансферрина в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих диагностических наборов Dialab (Dialab GmbH, Австрия), уровень лактоферрина, эритропоэтина и растворимого рецептора трансферрина — с помощью иммуноферментных наборов Bioassay Technology Laboratory (Китай) на автоматическом клиническом анализаторе Dialab Autolyzer (Dialab GmbH, Австрия).

Статистические расчеты проводили в статистическом пакете R, версия 4.3*. Анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения был выполнен с использованием критерия Шапиро–Уилка. Все показатели исследования отклонялись от нормального распределения и представлены медианой и квартилями в виде *Me* [Q_1; Q_3]. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми количественными переменными использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена и оценкой его статистической значимости. Информативность показателей оценивали на основании ROC-анализа (площадь под кривой, AUC) и определяли чувствительность и специфичность точки разделения соответствующих показателей. Наилучшей точкой разделения была точка с максимальным индексом Юдена (Youden Index) потенциальной эффективности. Сравнение информативности двух ROC-кривых осуществляли на основе перестановочного теста Венкартмана [10]. Уровень ошибки первого рода α был принят равным 0,05 для статистического вывода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медианный срок гестации обследованных недоношенных детей составил 222 дня [211; 226], что соответствует 31–32 нед. гестационного возраста. Медианная масса тела на момент рождения составила 1590 г [1350; 1820]. Манифестация анемии обследованных новорожденных в среднем происходила на 30-е сутки жизни [22,5; 35,5].

Проведен анализ взаимосвязи показателей гемограммы на момент манифестации анемии, параметров феррокинетики (ферритин, трансферрин, растворимый рецептор трансферрина, лактоферрин) и содержания эритропоэтина в сыворотке крови.

*R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/

По результатам корреляционного анализа на момент манифестации анемии выявлено наличие прямой связи уровня эритропоэтина в сыворотке крови и показателей абсолютного количества ретикулоцитов (*rho* = 0,510, *p* = 0,037) (рис. 1), концентрации гемоглобина и уровня эритропоэтина (*rho* = 0,539, *p* = 0,025), обратной связи показателя дельта-гемоглобина (Delta-He) и уровня эритропоэтина (*rho* = –0,569, *p* = 0,017) на момент манифестации РАН у недоношенных детей. Прямая связь также установлена между содержанием в сыворотке крови лактоферрина и популяцией малых зрелых ретикулоцитов (*rho* = 0,59, *p* = 0,012), а обратная связь была определена между показателем лактоферрина сыворотки крови и относительным количеством ретикулоцитов (*rho* = –0,498, *p* = 0,042), фракцией незрелых ретикулоцитов и уровнем лактоферрина (*rho* = –0,591, *p* = 0,012). Обратная связь была выявлена между уровнем трансферрина и средним содержанием гемоглобина в ретикулоците (Ret-He) (*rho* = –0,442, *p* = 0,030) на момент манифестации РАН. Между другими показателями гемограммы, феррокинетики и эритропоэтином связь была статистически не значимой.

На основании полученных взаимосвязей на момент манифестации анемии были выдвинуты гипотезы, что некоторые из показателей общего и биохимического анализа крови могут иметь прогностическое значение относительно развития РАН. С учетом медианного времени появления анемии недоношенных (30-е сутки жизни ребенка) было проведено разделение детей на две группы: 1-я — недоношенные, у которых РАН манифестировала до 30-х суток жизни (*n* = 16); 2-я — недоношенные, у которых РАН манифестировала после 30-х суток жизни (*n* = 19).

Динамику количества ретикулоцитов у недоношенных детей исследовали до манифестации заболевания, так как именно у гипорегенераторного характера РАН было решающее значение в патогенезе заболевания. Анализ динамики абсолютных и относительных показателей количества ретикулоцитов недоношенных новорожденных в первые 30 сут жизни показал, что минимальные значения количества ретикулоцитов, определяющие срок манифестации РАН, недоношенные новорожденные имели на 8–14-й дни жизни (рис. 2 и 3).

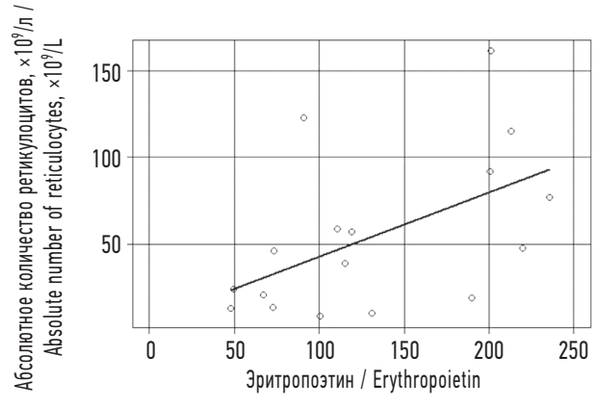


Рис. 1. Корреляция абсолютного количества ретикулоцитов периферической крови и содержания эритропоэтина в сыворотке крови недоношенных детей на момент манифестации анемии недоношенных
Fig. 1. Correlation of the absolute number of reticulocytes and the content of the erithropoetin in the blood serum of premature infants at the time of manifistation of anemia of prematures

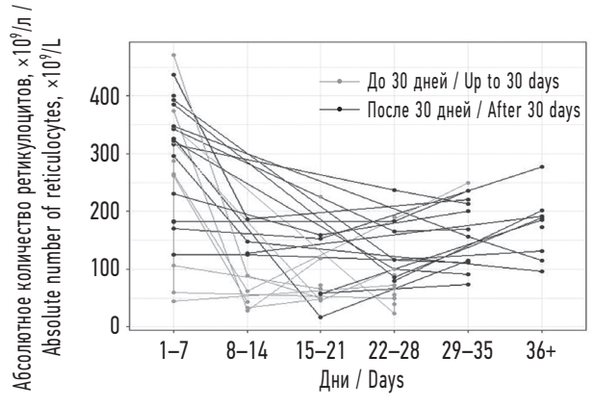


Рис. 2. Динамика показателей абсолютного количества ретикулоцитов недоношенных новорожденных 1-й и 2-й групп
Fig. 2. Dynamics of the absolute number of reticulocytes in premature newborns of groups 1 and 2

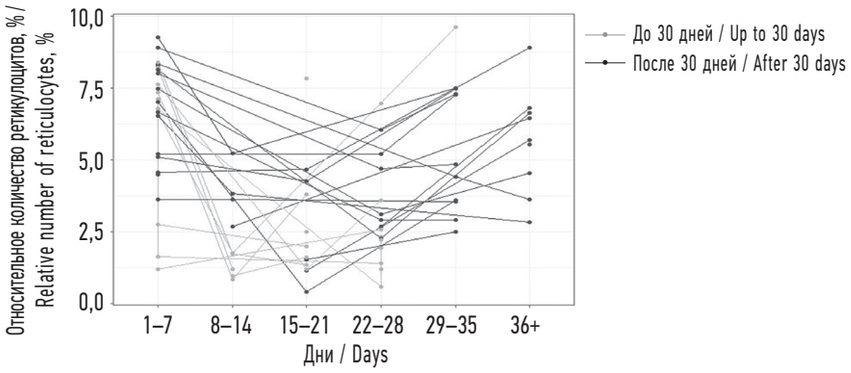


Рис. 3. Динамика показателей относительного количества ретикулоцитов недоношенных новорожденных 1-й и 2-й групп
Fig. 3. Dynamics of the relative number of reticulocytes in premature newborns of groups 1 and 2

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15625-32

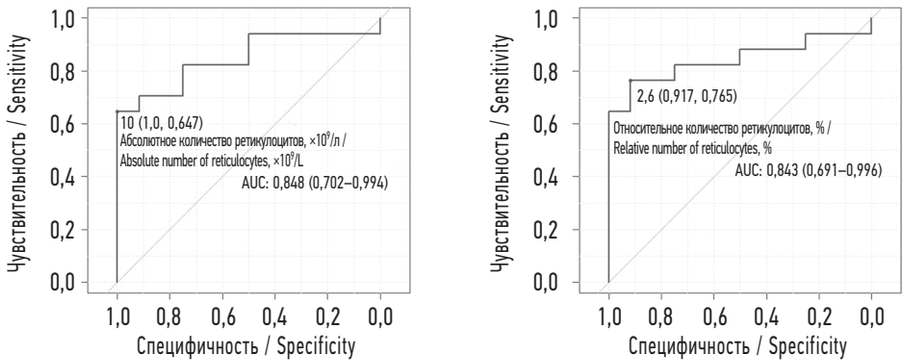


Рис. 4. ROC-кривые информативности абсолютного и относительного количества ретикулоцитов для прогнозирования сроков ранней анемии недоношенных
Fig. 4. ROC curves of information content of the absolute and relative number of reticulocytes for predicting time of early anemia of prematures

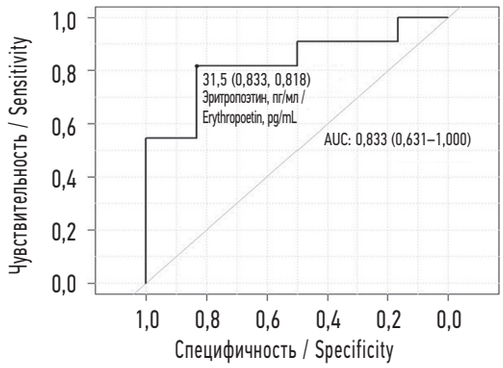


Рис. 5. ROC-кривые информативности уровня эритропоэтина для прогнозирования сроков ранней анемии
Fig. 5. ROC-curve of the information content of erythropoetin level for predicting the time of early anemia of prematures

Таблица. Значения показателей ROC-анализа абсолютного и относительного количества ретикулоцитов на 8–14-е сутки жизни и эритропоэтина на момент манифестации ранней анемии

Table. Values of ROC indicators for analysis of the absolute and relative number of reticulocytes on 8–14 days of life and erythropoietin at the time of manifestation of early anemia of prematures

Показатели / Indicators	AUC (95 % ДИ) / AUC (95% CI)	Значение уровня / Level value	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity
Количество ретикулоцитов абсолютное, $\times10^9$/л / Absolute reticulocyte count, $\times10^9$/L	0,848 (0,702–0,994)	110	1,0	0,647
Количество ретикулоцитов относительное, % / Relative reticulocyte count, %	0,843 (0,691–0,996)	2,6	0,917	0,765
Эритропоэтин, пг/мл / Erythropoietin, pg/mL	0,833 (0,631–1,000)	31,5	0,631	1,000

Далее на основании результатов ROC-анализа выявлена связь абсолютного и относительного количества ретикулоцитов на 8–14-е сутки у недоношенных детей со сроком манифестации анемии до 30-х суток жизни и более 30 сут. Уровни, разделяющие группы 1 и 2, для относительного количества ретикулоцитов равны 2,6 % (чувствительность 91,7 %, специфичность 76,5 %; рис. 4), для абсолютного значения ретикулоцитов равны 110×10^9/л (чувствительность 100 %, специфичность 64,7 %; рис. 4). Таким образом, полученные значения уровней относительного и абсолютного количества ретикулоцитов на 8–14-е сутки могут служить прогностическим фактором сроков развития РАН.

На основании ранее полученных результатов связи уровня эритропоэтина с абсолютным количеством ретикулоцитов была проверена гипотеза, и в последующем при помощи ROC-анализа выявлено разделяющее значение уровня эритропоэтина в биохимическом анализе крови на момент манифестации анемии, которое бы определяло высокую вероятность диагноза РАН до 30-х суток жизни (рис. 5). Результаты ROC-анализа приведены в таблице.

Проведено также сравнение ROC-кривых показателей ретикулоцитов и эритропоэтина (перестановочный тест Венкартмана). Результаты показали, что ROC-кривые данных показателей не различаются по информативности в отношении выявления анемии до и после 30-х суток жизни (p = 0,278 при сравнении абсолютного количества ретикулоцитов и уровня эритропоэтина, p = 0,149 при сравнении относительного количества ретикулоцитов и уровня эритропоэтина). Такие результаты позволили определить соответствие изменений абсолютного и относительного количества ретикулоцитов в общем анализе крови недоношенного ребенка в ранние сроки и эритропоэтина в биохимическом анализе крови на момент манифестации анемии, а также определить оптимальные значения для абсолютного количества ретикулоцитов, равное 110×10^9/л, и для относительного количества ретикулоцитов, равное 2,6 %, на 8–14-е сутки жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наличие обратной связи показателя Delta-He и уровня эритропоэтина на момент манифестации РАН может быть объяснено снижением доступности железа для эритропоэза у недоношенных новорожденных или, возможно, необходимостью проведения профилактики железосодержащими препаратами в более ранние сроки при снижении показателя Delta-He. Содержание лактоферрина в сыворотке крови находилось в прямой связи с популяцией малых зрелых ретикулоцитов и в обратной связи с фракцией незрелых ретикулоцитов, что связано с участием лактоферрина в доставке железа для синтеза гемоглобина в более зрелые ретикулоциты периферической крови. Обратная связь между уровнем трансферрина и средним содержанием гемоглобина в ретикулоците (Ret-He) на момент манифестации РАН также может быть обусловлена усугублением недостатка железа в предшественниках эритроцитов, поскольку повышение уровня трансферрина в сыворотке крови характерно для железодефицитного состояния при отсутствии лабораторных данных наличия воспаления на момент проведения исследования.

Идентичность ROC-кривых относительных и абсолютных значений ретикулоцитов у детей 1-й группы и ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи уровня эритропоэтина на момент выявления анемии, позволяет нам ориентироваться не на показатели эритропоэтина, а на количество ретикулоцитов в общем анализе крови, тем самым снижая количество венепункций и минимизируя ятрогенные потери крови у ребенка. Оценка динамики изменений абсолютного и относительного показателей ретикулоцитов в период развития анемии устанавливает, что контрольными временными точками определения количества ретикулоцитов периферической крови для оценки риска развития РАН должен быть временной интервал между 8–14-м днями жизни недоношенного новорожденного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установление абсолютного количества ретикулоцитов ниже 110×10^9/л и относительного количество ретикулоцитов менее 2,6 % на 8–14-й дни жизни недоношенного ребенка позволяет определить необходимость назначения медикаментозной профилактики РАН в этот временной промежуток, так как с высокой долей вероятности пациенты будут иметь диагноз РАН до 30-х суток жизни. Такой подход к медикаментозной профилактике позволит отсрочить манифестацию РАН до более зрелого статуса недоношенного новорожденного. Полученные данные также позволяют уменьшить кратность и объем забора венозной крови у недоношенного ребенка за счет принятия клинического решения по результату ретикулоцитарных параметров гемограммы.

ВЫВОДЫ

Такие показатели гемограммы, как абсолютное и относительное количество ретикулоцитов, могут быть использованы для определения необходимости начала медикаментозной профилактики ранней анемии недоношенных в период до 30-х суток жизни новорожденного. Снижение значений показателей ретикулоцитарных индексов Delta-He и Ret-He указывает на потребность назначения железосодержащих препаратов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках задания «Разработать и внедрить клинические протоколы диагностики и лечения анемии недоношенных у детей» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Здоровье матери и ребенка».

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (прокол № 2 от 23.03.2020).

ADDITIONAL INFO

Author contribution. 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.

Funding source. The study was carried out within the framework of the task "To develop and implement clinical protocols for diagnostics and treatment of anemia of prematurity in children". State scientific and technical program "Scientific and technical provision of quality and accessibility of medical services", subprogram "Maternal and Child Health".

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

Ethics approval. The study protocol was approved by the independent Ethics Committee of the Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (No. 2 dated 23 March 2020).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балашова Е.Н., Шарафутдинова Д.Р., Нароган М.В., и др. Ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации) // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 3. С. 47–61. doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-3-47-61 EDN: IPDKYD

2. Лазарева В.В., Нароган М.В., Ведихина И.А., и др. Обеспеченность фолатами глубоконедоношенных детей в современных условиях выхаживания и вскармливания // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 10, № 4. С. 8–16. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-8-16 EDN: DELPLL

3. Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчан, Е.В. Жуковской. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

4. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Кесслер Ю.В., и др. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах как маркер дефицита железа у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Простые методы диагностики дефицита железа // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023. Т. 22, № 3. С. 146–155. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-146-155 EDN: KNZIAY

5. Banerjee J., Asamoah F.K., Singhvi D., et al. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants // BMC Med. 2015. Vol. 13. ID 16. doi: 10.1186/s12916-014-0247-6

6. Hasanbegovic E., Cengic N., Hasanbegovic S., et al. Evaluation and treatment of anemia in premature infants // Med Arch. 2016. Vol. 70, N 6. P. 408–412. doi: 10.5455/medarh.2016.70.408-412

7. Juul S.E., Vu Ph.T., Bryan A.C., et al. Effect of high-dose erythropoietin on blood transfusions in extremely low gestational age neonates: post hoc analysis of a randomized clinical trial // JAMA Pediatrics. 2020. Vol. 174, N 10. P. 933–943. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2271

8. McCarthy E.K., Dempsey E.M., Kiely M.E. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies // Nutr Rev. 2019. Vol. 77, N 12. P. 865–877. doi: 10.1093/nutrit/nuz051

9. Moreno-Fernandez J., Ochoa J.J., Latunde-Dada G.O., Diaz-Castro J. Iron deficiency and iron homeostasis in low birth weight preterm infants: a systematic review // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 5. ID 1090. doi: 10.3390/nu11051090

10. Venkatraman E.S. A permutation test to compare receiver operating characteristic curves // Biometrics. 2000. Vol. 56, N 4. P. 1134–1138. doi: 10.1111/j.0006-341X.2000.01134.x

11. Widness J.A. Treatment and prevention of neonatal anemia // NeoReviews. 2008. Vol. 9, N 11. P. 526–533. doi: 10.1542/neo.9-11-e526

REFERENCES

1. Balashova EN, Sharafutdinova DR, Narogan MV, et al. Early anemia of preterm infants (guideline). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2021;9(3):47–61. doi: 10.33029/2308-2402-2021-9-3-47-61 EDN: IPDKYD

2. Lazareva VV, Narogan MV, Vedikhina IA, et al. Comparative characteristics of extremely low birth weight children receiving and not receiving folic acid. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022;10(4): 8–16. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-8-16 EDN: DELPLL

3. Rumyantsev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV, editors. *Clinical recommendations. Pediatric hematology*. Moscow: GEOTAR-Media.; 2015. (In Russ.)

4. Sharafutdinova DR, Balashova EN, Kessler YuV, et al. Reticulocyte hemoglobin content as a marker of iron deficiency in premature newborns with very low birth weight. A simple tool for diagnosing iron deficiency. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;22(3):146–155. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-146-155 EDN: KNZIAY

5. Banerjee J, Asamoah FK, Singhvi D, et al. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants. *BMC Med*. 2015;13:16. doi: 10.1186/s12916-014-0247-6

6. Hasanbegovic E, Cengic N, Hasanbegovic S, et al. Evaluation and treatment of anemia in premature infants. *Med Arch*. 2016;70(6): 408–412. doi: 10.5455/medarh.2016.70.408-412

7. Juul SE, Vu PhT, Bryan AC, et al. Effect of high-dose erythropoietin on blood transfusions in extremely low gestational age neonates: post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(10):933–943. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2271

8. McCarthy EK, Dempsey EM, Kiely ME. Iron supplementation in preterm and low-birth-weight infants: a systematic review of intervention studies. *Nutr Rev*. 2019;77(12):865–877. doi: 10.1093/nutrit/nuz051

9. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Latunde-Dada GO, Diaz-Castro J. Iron deficiency and iron homeostasis in low birth weight preterm infants: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(5):1090. doi: 10.3390/nu11051090

10. Venkatraman ES. A permutation test to compare receiver operating characteristic curves. *Biometrics*. 2000;56(4):1134–1138. doi: 10.1111/j.0006-341X.2000.01134.x

11. Widness JA. Treatment and prevention of neonatal anemia. *NeoReviews*. 2008;9(11):526–533. doi: 10.1542/neo.9-11-e526

ОБ АВТОРАХ

***Анна Михайловна Козарезова,** врач-неонатолог, педиатрическое отделение для новорожденных с перинатальной патологией и недоношенных, УЗ «Клинический родильный дом Минской области»; адрес: Республика Беларусь, 220076, Минск, ул. Франциска Скорины, д. 16; ORCID: 0009-0001-9892-8346; eLibrary SPIN: 2836-5093; e-mail: amkneonat@gmail.com

Наталья Николаевна Климкович, д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: 0000-0001-7645-3952; eLibrary SPIN: 4223-0421; e-mail: det.hematology@mail.ru

Ольга Владимировна Красько, канд. техн. наук, доцент, лаборатория биоинформатики, ГНУ «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси»; ORCID: 0000-0002-4150-282X; eLibrary SPIN: 7464-8750; e-mail: krasko@newman.bas-net.by

Тамара Михайловна Юрага, старший научный сотрудник, отдел метаболической диагностики, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, УО «Белорусский государственный медицинский университет»; ORCID: 0009-0002-0904-5734; eLibrary SPIN: 1761-5542; e-mail: 2652441@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Anna M. Kozarezova,** Neonatologist, Pediatric Department for Newborns with Perinatal Pathology and Premature Babies, Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region; address: 16 Francisk Skaryna st., Minsk, 220076, Belarus; ORCID: 0009-0001-9892-8346; eLibrary SPIN: 2836-5093; e-mail: amkneonat@gmail.com

Natalia N. Klimkovich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of Department of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology Institute, Advanced Training and Retraining of Healthcare Personal of Educational Institute, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; ORCID: 0000-0001-7645-3952; eLibrary SPIN: 4223-0421; e-mail: det.hematology@mail.ru

Olga V. Krasko, Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, Laboratory of Bioinformatics, The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus; ORCID: 0000-0002-4150-282X; eLibrary SPIN: 7464-8750; e-mail: krasko@newman.bas-net.by

Tamara M. Yuraga, Senior researcher, Department of Metabolic Diagnostics, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus; ORCID: 0009-0002-0904-5734; eLibrary SPIN: 1761-5542; e-mail: 2652441@mail.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15633-40

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Н.Н. Каладзе, О.К. Алёшина, Н.А. Ревенко, О.Д. Лебедева, Н.П. Мишин

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Известно, что в марте 2020 г. распространившаяся в мире новая коронавирусная инфекционная болезнь получила статус пандемии. Установлено, что у новой коронавирусной инфекции существуют особенности проявления не только в остром периоде, но и в более позднем.

Цель работы — изучить некоторые функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в зависимости от наличия субъективных проявлений.

Материалы и методы. Обследовано 84 ребенка, перенесших новую коронавирусную инфекцию в анамнезе, в возрасте от 7 до 17 лет. Средний возраст 11,57 ± 0,46 года. Дети были поделены на 2 группы: 1-ю — без субъективных проявлений (без жалоб на момент первичного осмотра) и 2-ю — с субъективными проявлениями (с жалобами). Для выявления функциональных нарушений всем детям проведены пульсоксиметрия, нагрузочные тесты Штанге, Генчи, велоэргометрия, электрокардиограмма покоя и с нагрузкой, холтеровское мониторирование.

Результаты. В группах детей, перенесших новую коронавирусной инфекцию, было обнаружено достоверное снижение задержки дыхания при проведении проб Штанге и Генчи, физической работоспособности и максимального потребления кислорода у пациентов с субъективными проявлениями, повышение частоты встречаемости нарушений ритма сердца в сравнении с электрокардиограммой покоя до перенесенной инфекции. Выявлена желудочковая экстрасистолия при холтеровском мониторировании у 2 (2,4 %) детей.

Выводы. У всех обследованных детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выявлены функциональные нарушения в виде достоверного снижения задержки дыхания в пробах Штанге и Генчи, показателей велоэргометрии и появления некоторых нарушений сердечного ритма, более выраженных в группе пациентов с субъективными проявлениями.

Ключевые слова: дети; постковидный синдром; новая коронавирусная инфекция; сердечно-сосудистая система.

Как цитировать

Каладзе Н.Н., Алёшина О.К., Ревенко Н.А., Лебедева О.Д., Мишин Н.П. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 33–40. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15633-40

Рукопись получена: 15.10.2024 **Рукопись одобрена:** 22.11.2024 **Опубликована online:** 30.12.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15633-40

Functional condition of the cardiovascular system in children who have had a new coronavirus infection

Nikolai N. Kaladze, Olga K. Aleshina, Natalya A. Revenko, Olga D. Lebedeva, Nikolay P. Mishin

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: It is known that in March 2020, a new coronavirus infectious disease that spread across the continent received the status of a pandemic. It has already been established that the new coronavirus infection has features not only in the acute period, but also much later after its expiration.

AIM: to study some functional parameters of the cardiovascular system in children who have suffered a new coronavirus infection, depending on the presence of subjective manifestations.

MATERIALS AND METHODS: We examined 84 children with a history of a new coronavirus infection aged 7 to 17 years. The average age is 11.57 ± 0.46 years. The children were divided into groups 1 (it is a group without subjective manifestations (without complains in time firstable examination) and 2 (with subjective manifestations (with complains)). To identify functional disorders, pulse oximetry, load tests of Shtange and Genchi and bicycle ergometry, electrocardiogram of rest and with load, Holter monitoring were performed for all children.

RESULTS: In the groups of children who underwent new coronavirus infection, a significant decrease in respiratory retention was found during the Shtange's and Genchi's tests, physical performance and maximum oxygen consumption in patients with subjective manifestations., an increase in the frequency of cardiac arrhythmias in comparison with the resting electrocardiogram before the infection. Ventricular extrasystole was also detected during Holter monitoring in 2 (2,4 %) children.

CONCLUSIONS: Functional disorders were revealed in all examined children who had a new coronavirus infection in the form of a significant decrease in respiratory retention in the Shtange's and Genchi's samples, bicycle ergometry indicators and the appearance of some cardiac arrhythmias, more pronounced in the group of patients with subjective manifestations.

Keywords: children; postcovid syndrome; new coronavirus infection; cardiovascular system.

To cite this article

Kaladze NN, Aleshina OK, Revenko NA, Lebedeva OD, Mishin NP. Functional condition of the cardiovascular system in children who have had a new coronavirus infection. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(6):33–40. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15633-40

Received: 15.10.2024 **Accepted:** 22.11.2024 **Published online:** 30.12.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Новая коронавирусная инфекция (НКИ), обнаруженная в 2019 г. в г. Ухань, отнесена к опасным инфекциям [4]. На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире выявлено около 800 млн случаев заражения, из них почти 7 млн человек умерло. За 2020–2021 гг. заболеваемость среди детей также выросла с 6–7 до 13 % [1, 5, 8]. В Российской Федерации переболело НКИ более 22,5 млн человек, причем у некоторых развился постковидный синдром [6].

По определению Всемирной организации здравоохранения, постковидный синдром — это комплекс симптомов, которые беспокоят человека после перенесенного COVID-19, когда уже нет вируса и острых проявлений инфекции или ее осложнений, основной курс лечения завершен, но пациент не чувствует себя здоровым [3].

Кроме того, по данным литературы, Long COVID наблюдается более чем у 87 % пациентов, перенесших НКИ, в течение 60 дней после начала заболевания [7]. Постковидный синдром проявляется у 24,3 % амбулаторных больных детей с НКИ и у 58,3 % госпитализированных детей вследствие тяжелого течения заболевания [2, 9]. На сегодняшний день мало работ, посвященных изучению функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей, перенесших НКИ. Поэтому важно исследование этой проблемы.

Цель работы — изучить некоторые функциональные параметры ССС у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в зависимости от наличия субъективных проявлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе детской поликлиники ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская городская детская клиническая больница» и ГБУ Республики Крым «Санаторий для детей и детей с родителями „Чайка“ им. Гелиловичей» было обследовано 84 ребенка с НКИ в анамнезе в возрасте от 7 до 17 лет. Средний возраст 11,57 ± 0,46 года. Дети были поделены на 1-ю и 2-ю группы в зависимости от наличия субъективных проявлений, то есть жалоб на момент первичного осмотра. Таким образом, 1-ю группу составили пациенты, перенесшие НКИ без субъективных проявлений, — 24 ребенка (средний возраст 11,42 ± 0,61 года), а 2-ю группу — пациенты, перенесшие НКИ с субъективными проявлениями, — 60 детей (средний возраст 12,13 ± 0,39 года). Контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых детей 1-й и 2-й групп здоровья, которые не болели НКИ или перенесли ее более 1 года назад, а также в течение более 1 мес. не болели другими вирусными заболеваниями.

В группу исследования не вошли дети с другой перенесенной острой вирусной инфекцией и обострением хронической, с соматической патологией, с врожденными и наследственными заболеваниями.

В исследовании были использованы клинико-анамнестические (работа с картами, опрос, осмотр), функциональные методы исследования с применением пульсоксиметрии, нагрузочных проб (пробы Штанге, Генчи), велоэргометрии, электрокардиограммы (ЭКГ) покоя и с нагрузкой, холтеровского мониторирования. Все результаты были статистически обработаны в программе IBM SPSS v.26.0

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа амбулаторных карт пациентов было обнаружено, что после перенесенной НКИ пациенты 2-й группы предъявляли следующие жалобы: астеновегетативного характера (на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, головную боль, головокружение) — у 25 (41,7 %) детей, миогенного характера (на мышечную слабость, боли в мышцах и суставах, судороги в мышцах) — у 9 (15,0 %) обследованных; со стороны желудочно-кишечного тракта (на тошноту, боли в животе, вздутие живота, запоры, ухудшение аппетита) — у 4 (6,7 %) детей; со стороны сердца (на нарушение сердечного ритма, перепады артериального давления, ощущение сердцебиения, боли в груди, одышку в покое и при физической нагрузке у 14 (23,3 %) пациентов; со стороны нервной системы (на ухудшение памяти, трудности в усвоении информации, ухудшение внимания, снижение успеваемости в школе, тревожность, депрессию, эмоциональную лабильность, инсомию, нервные тики, периоды снижения и повышения температуры тела, повышенную потливость, холодные кисти рук, аносмию, агивзию) — у 16 (26,7 %) детей; на кожные проявления (гиперемию, зуд кожи, сыпь, выпадение волос) — у 5 (8,3 %) обследованных. Из всех обследованных только 24 (28,6 %) ребенка не предъявляли жалоб и составили 1-ю группу исследования. Таким образом, у пациентов 2-й группы отмечали астеновегетативный синдром и жалобы со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем (рис. 1).

При анализе результатов пульсоксиметрии уровень сатурации во 2-й группе обследованных был достоверно ниже, чем в КГ (рис. 2).

После статистической обработки показателей нагрузочных проб Штанге и Генчи были обнаружены низкие показатели задержки дыхания достоверно чаще в обеих группах, чем в КГ ($p < 0,001$). В 1-й группе снижение пробы Штанге выявлено у 19 (79,2 %) детей, а Генчи — у 15 (62,5 %), а во 2-й — у 51 (85 %) ребенка и у 42 (70 %) пациентов соответственно (рис. 3). Между обследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено (рис. 3).

Установлено, что показатели задержки дыхания в пробах Штанге и Генчи были достоверно ниже в обеих группах, чем в КГ ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Частота сердечных сокращений до и после задержки

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15633-40



Рис. 1. Клиническая характеристика детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию
Fig. 1. The clinical characteristics of children who have had a new coronavirus infection

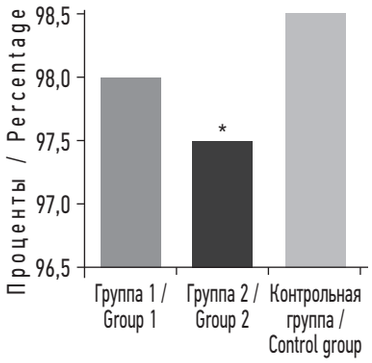


Рис. 2. Показатели сатурации у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (по данным пульсоксиметрии), в зависимости от наличия субъективных проявлений. *Достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,01$
Fig. 2. Saturation indicators in children who have had a new coronavirus infection (according to pulseoximetry data) depending on the presence of subjective manifestations * significance of differences with control group indicators, $p < 0.01$

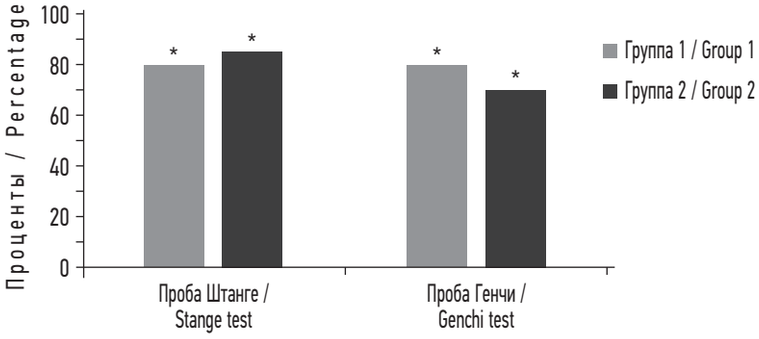


Рис. 3. Частота встречаемости сниженного уровня нагрузочных проб Штанге и Генчи у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в зависимости от наличия субъективных проявлений. *Достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,01$
Fig. 3. Frequency of occurrence of reduced levels of Stange and Genchi stress tests in children who have had a new coronavirus infection, depending on the presence of subjective manifestations. * significance of differences with control group indicators, $p < 0.001$

дыхания была достоверно выше у обследованных детей с субъективными проявлениями, чем у здоровых ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Кроме того, у детей 2-й группы по данным велоэргометрии было установлено достоверное снижение показателей физической работоспособности [Physical Working Capacity (PWC 170)] и аэробного обмена (уровень максимального потребления кислорода) в сравнении с КГ ($p < 0,05$) (рис. 4).

При анализе изменений на ЭКГ было выявлено, что у пациентов 1-й и 2-й группы частота встречаемости синусовых тахикардий (СТ) достоверно увеличилась ($p < 0,01$) после перенесенной НКИ. Так, в 1-й группе частота выявления СТ выросла на 8,3 % ($p < 0,05$), а во 2-й — на 25 % ($p < 0,01$). Синусовые брадикардии (СБ) после перенесенной НКИ в обеих группах отмечены у 10 (16,7 %) и 2 (8,3 %) пациентов соответственно. Были выявлены на ЭКГ покоя и другие изменения. Причем суправентрикулярная экстрасистолия и предсердные ритмы впервые появились после заболевания у 3 (12,5 %) и 2 (8,3 %) больных 1-й группы соответственно. У 1 (1,7 %) ребенка 2-й группы был определен предсердный ритм после заболевания. При анализе всех обследованных обнаружено достоверное повышение частоты выявления СБ в сравнении с данными ЭКГ покоя до заболевания ($p < 0,05$). При анализе влияния нагрузки на результаты ЭКГ установлено, что существовала тенденция к повышению СТ и снижению СБ в обеих группах в сравнении с ЭКГ покоя до заболевания ($p > 0,05$) (рис. 5).

Результаты холтеровского мониторирования показали, что СТ встречается у 10 (41,7 %) обследуемых 1-й группы и у 29 (48,3 %) пациентов 2-й группы, что достоверно

Таблица. Показатели проб Штанге и Генчи у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в зависимости от наличия субъективных проявлений

Table. Indicators of Stange and Genchi tests in children who have had a new coronavirus infection, depending on the presence of subjective manifestations

Показатели / Parameters	Группа 1 / Group 1 (*n* = 24)	Группа 2 / Group 2 (*n* = 60)	Контрольная группа / Control group (*n* = 30)
Проба Штанге / Stange test			
Время задержки дыхания, с / Breath holding time, s	40,38 ± 3,12**	38,47 ± 2,39***	52,07 ± 2,09
ЧСС$_1$, в минуту / Heart rate$_1$, beats/min	80,21 ± 2,71	85,58 ± 1,73***	77,10 ± 0,81
ЧСС$_2$, в минуту / Heart rate$_2$, beats/min	84,71 ± 2,29	87,77 ± 1,66***	80,63 ± 0,74
Проба Генчи / Genchi test			
Время задержки дыхания, с / Breath holding time, s	19,33 ± 1,49*	18,85 ± 1,30*	22,73 ± 0,73
ЧСС$_1$, в минуту / Heart rate$_1$, beats/min	80,64 ± 2,57	84,62 ± 1,99**	77,27 ± 0,80
ЧСС$_2$, в минуту / Heart rate$_2$, beats/min	83,00 ± 2,66	87,22 ± 1,74**	81,03 ± 0,83

Примечания. ЧСС — частота сердечных сокращений в группах соответственно. *Достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$; ** достоверность различий с показателями КГ, $p < 0,01$; *** достоверность различий с показателями КГ, $p < 0,001$.

Notes. *Significance of differences with control group indicators, $p < 0.05$; **significance of differences with control group indicators, $p < 0.01$; ***significance of differences with control group indicators, $p < 0.001$.

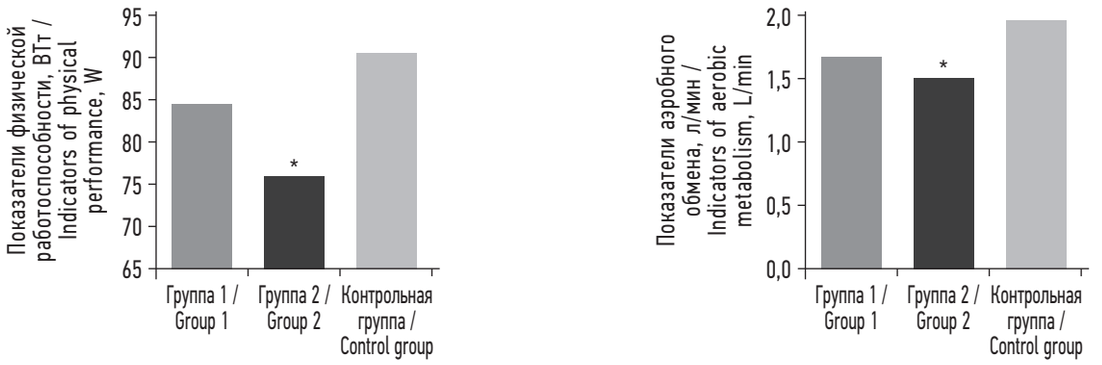


Рис. 4. Показатели физической работоспособности и аэробного обмена у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (по данным велоэргометрии), в зависимости от наличия субъективных проявлений: *a* — показатели физической работоспособности — PWC170, Вт; *b* — показатели аэробного обмена (максимального потребления кислорода), л/мин. *Достоверность различий с показателями контрольной группы, $p < 0,05$

Fig. 4. Indicators of physical performance and aerobic metabolism in children who have had a new coronavirus infection (according to bicycle ergometry data), depending on the presence of subjective manifestations: *a*, indicators of physical performance — PWC170, W; *b*, indicators of aerobic metabolism (maximum oxygen consumption), L/min. *Significance of differences with CG indicators, $p < 0.05$

выше, чем в КГ — у 2 (6,7 %) детей ($p < 0,001$). Была также выявлена суправентрикулярная экстрасистолия у 2 (8,3 %) пациентов 1-й группы и у 7 (11,7 %) человек 2-й группы. Желудочковая экстрасистолия обнаружена у 2 (2,4 %) пациентов 2-й группы (рис. 6).

Выявленные функциональные нарушения ССС объяснены и согласованы с жалобами у детей 2-й группы. Отсутствие жалоб у пациентов 1-й группы, но наличие снижения функциональных нагрузочных проб Штанге, Генчи, показателей максимального потребления кислорода и PWC170, нарушений ритма сердца на ЭКГ покоя и Холтере после перенесенной НКИ, отсутствовавших до заболевания, может быть основой для появления жалоб и ухудшения самочувствия в дальнейшем.

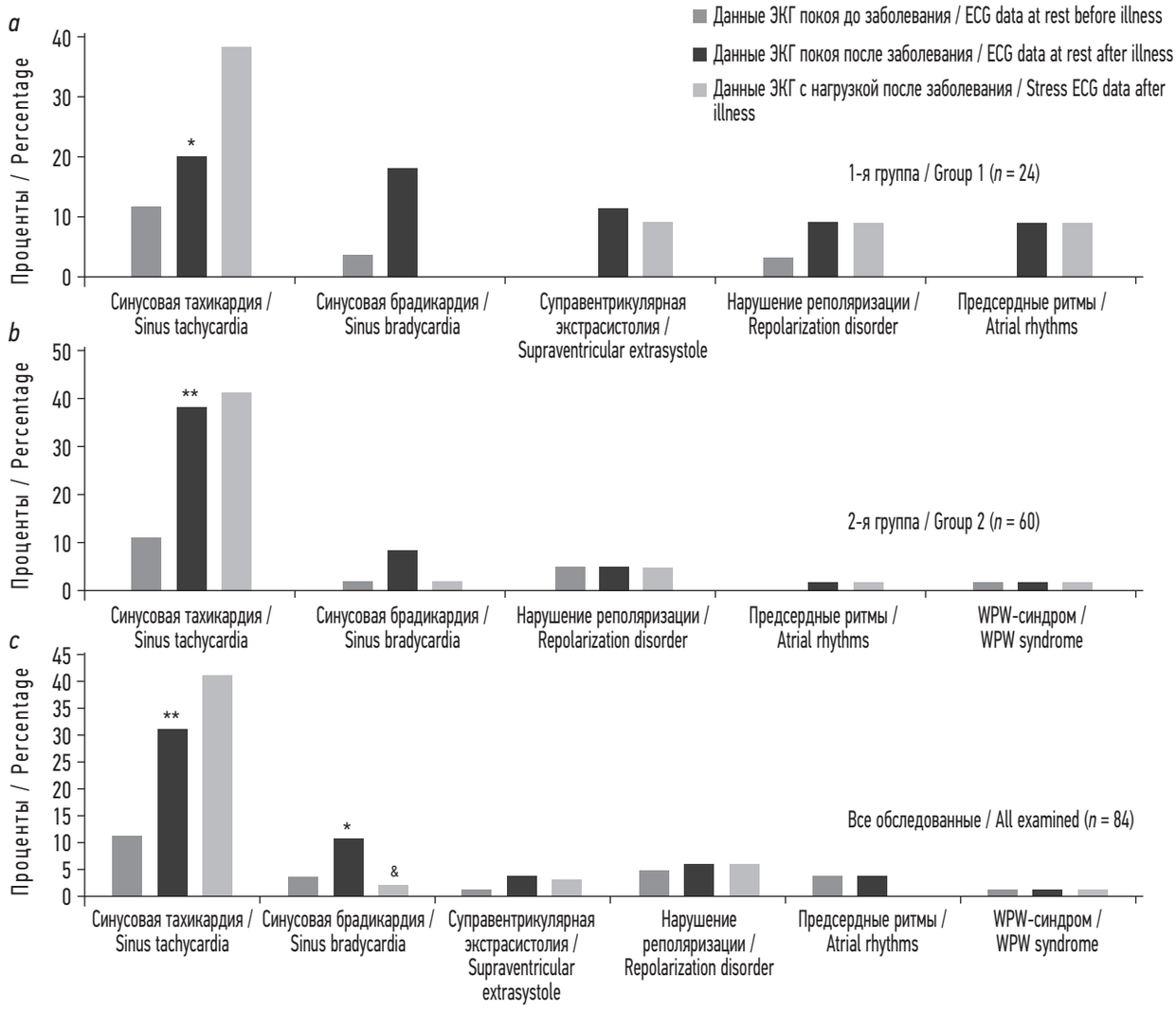


Рис. 5. Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию: *a* — изменения у детей 1-й группы; *b* — изменения у детей 2-й группы; *c* — изменения у всех обследованных. *Достоверность различий с данными ЭКГ покоя до перенесенной новой короновирусной инфекции (НКИ), $p < 0,05$; **достоверность различий с данными ЭКГ покоя до перенесенной НКИ, $p < 0,01$; & — достоверность различий с данными ЭКГ покоя после перенесенной НКИ, $p < 0,05$
Fig. 5. Electrocardiogram (ECG) changes in children who have had a new coronavirus infection: *a*, changes in children of group 1; *b*, changes in children of group 2; *c*, changes in all examined. *Significance of differences with resting ECG data before the new coronavirus infection (NCI), $p < 0.05$; **significance of differences with resting ECG data before the NCI, $p < 0.01$; &, significance of differences with resting ECG data after undergoing NCI, $p < 0.05$

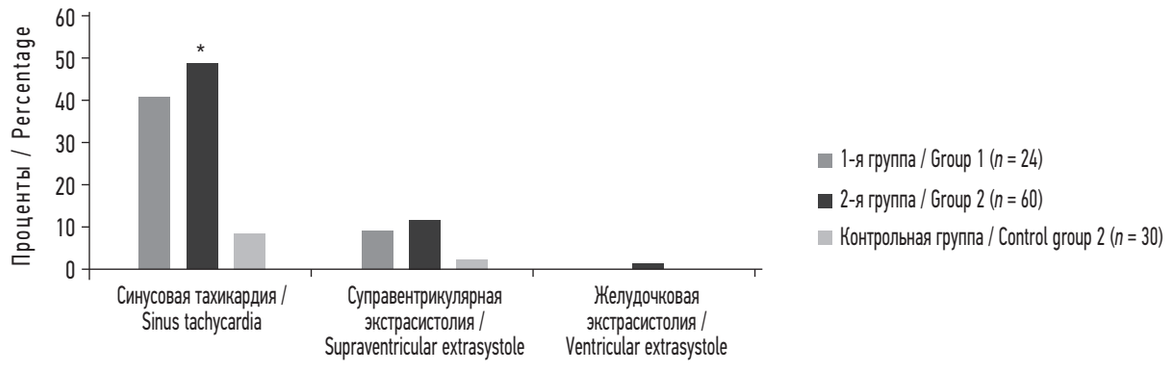


Рис. 6. Результаты холтеровского мониторирования у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Достоверность различий с аналогичными результатами контрольной группы, $p < 0,001$
Fig. 6. Results of Holter monitoring in children who have had a new coronavirus infection. *Significance of differences with similar results from the control group, $p < 0.001$

ВЫВОДЫ

1. У детей, перенесших НКИ, спустя 3 мес. сохранены жалобы, в основном, астеновегетативного характера (у 29,8 % детей), со стороны нервной системы (у 19 % пациентов) и ССС (у 16,7 % детей).

2. У детей, перенесших НКИ, можно наблюдать снижение функциональных показателей ССС, как в группе детей с субъективными проявлениями, так и в группе детей без таковых. Это подтверждено данными функциональных проб Штанге и Генчи, велоэргометрии, ЭКГ и холтеровского мониторирования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030».

Конфликт интересов. Авторы данной статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим коммитетом Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (№ 8 от 06.09.2022).

Информированное согласие на публикацию. Авторами было получено письменное согласие от законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Author's contribution. 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.

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

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University (No. 8 dated 06 Sep 2022).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багдасарьян А.С., Сирунянц А.А., Пухняк Д.В., и др. Сердечно-сосудистые последствия постковидного синдрома // Скорая медицинская помощь. 2022. Т. 23, № 1. С. 19–32. doi: 10.24884/2072-6716-2022-23-1-19-26 EDN: QNQHTR

2. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Зимина Т.А., и др. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом // Лечащий врач. 2022. № 3. С. 80–66. doi: 10.51793/OS.2022.25.3.013 EDN: EBVOEL

3. Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М., и др. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19 // Педиатрия. Consilium Medicum. 2022. № 1. С. 8–14. doi: 10.26442/26586630.2022.1.201515 EDN: BKNIBJ

4. Золотарева Ю.А., Мокашева Е.Н. Особенности течения коронавирусной инфекции на фоне хронической патологии // European journal of Natural History. 2022. № 1. С. 53–58. EDN: URMPWS

5. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 9–2. С. 35–39. doi: 10.23670/IRJ.2021.9.111.040 EDN: SFNKUA

6. Карелина С.И., Кашпур Я.О., Косарева Е.А. Анализ статистических данных за период пандемии с 2020 г. по 2023 г. новой коронавирусной инфекции на территории РФ и ее субъектов по данным средств массовой информации // Universum: медицина и фармакология. 2023. № 4–5. С. 42–46. EDN: UEPXJG

7. Цапаев В.Г., Цапаева Н.Л. О некоторых подходах к преодолению поствирусного синдрома COVID-19 // Рецепт. 2021. Т. 24, № 4. С. 451–461. doi: 10.34883/PI.2021.24.4.003 EDN: CXHHHY

8. Kalter L. Fauci introduces new acronym for long COVID at white house briefing. Режим доступа: https://www.medscape.com/viewarticle/946419

9. Tenforde M., Kim S., Lindsell C., et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in multistate health care systems network — United States // MMWR. 2020. Vol. 69, N 30. P. 993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1

REFERENCES

1. Bagdasaryan AS, Sirunyants AA, Pukhnyak DV, et al. Cardiovascular COVID-19 syndrome after-effects. *Emergency medical care*. 2022; 23(1):19–26. doi: 10.24884/2072-6716-2022-23-1-19-26 EDN: QNQHTR

2. Baryshnikova GA, Chorbinskaya SA, Zimina TA, et al. COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-covid syndrome. *The Attending Physician*. 2022;(3):80–66. doi: 10.51793/OS.2022.25.3.013 EDN: EBVOEL

3. Zakharova IN, Osmanov IM, Tvorogova TM, et al. Post-covid syndrome in children in rare cases of COVID-19. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(1):8–14. doi: 10.26442/26586630.2022.1.201515 EDN: BKNIBJ

4. Zolotareva YuA, Mokasheva EN. Features of the course of coronavirus infection against the background of chronic pathology. *European Journal of Natural History*. 2022;(1):53–58. EDN: URMPWS

5. Ivanova ON. Post-COVID syndrome in children. *International Research Journal*. 2021;(9–2):35–39. doi: 10.23670/IRJ.2021.9.111.040 EDN: SFNKUA
6. Karelina S, Kashpur Ya, Kosareva E. Analysis of statistical data for the epidemic period from 2020 to 2023 of the new coronavirus infection on the territory of the Russian Federation and its subjects according to the data of the media. *Universum: medicine and pharmacology*. 2023;(4–5):42–46. EDN: UEPXJG
7. Tsapaev VG, Tsapaeva NL. Some ideas how to overcome the post-virus syndrome of COVID-19. *Recipe*. 2021;24(4):451–461. doi: 10.34883/PI.2021.24.4.003 EDN: CXHHHY
8. Kalter L. Fauci introduces new acronym for long COVID at white house briefing. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/946419
9. Tenforde M, Kim S, Lindsell C, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in multistate health care systems network — United States. *MMWR*. 2020;69(30):993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1

ОБ АВТОРАХ

***Николай Николаевич Каладзе,** д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с курсом физиотерапии и курортологии ФПМКВК и ДПО, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; адрес: Россия, 295051, Симферополь, б-р Ленина, д. 5 /7;
ORCID: 0000-0002-4234-8801; eLibrary SPIN: 5133-3829;
e-mail: evpediatr@rambler.ru

Ольга Константиновна Алёшина, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики педиатрии, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; ORCID: 0000-0002-3966-8310;
eLibrary SPIN: 8268-8809; e-mail: laguna_15@mail.ru

Наталья Анатольевна Ревенко, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;
ORCID: 0000-0003-3218-3123; eLibrary SPIN: 8958-0529;
e-mail: shagal-75@mail.ru

Ольга Дмитриевна Лебедева, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; ORCID: 000-0002-0721-6424;
eLibrary SPIN: 3827-9867; e-mail: medleb@mail.ru

Николай Петрович Мишин, старший преподаватель, кафедра теории и методики физической культуры, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; ORCID: 0000-0003-4033-1157;
eLibrary SPIN: 3462-6516; e-mail: mishinnick@yandex.ru

AUTHORS' INFO

***Nikolai N. Kaladze,** MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pediatrics Dept. of Pediatrics, Physiotherapy and Health Resorts Faculty of Postgraduate Education, Federal State Autonomous Institution of Higher Education, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;
address: 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Russia;
ORCID: 0000-0002-4234-8801; eLibrary SPIN: 5133-3829;
e-mail: evpediatr@rambler.ru

Olga K. Aleshina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics Propedeutics, Federal State Autonomous Institution of Higher Education, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; ORCID: 0000-0002-3966-8310;
eLibrary SPIN: 8268-8809; e-mail: laguna_15@mail.ru

Natalya A. Revenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics with a childhood infectious diseases course, Federal State Autonomous Institution of Higher Education, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;
ORCID: 0000-0003-3218-3123; eLibrary SPIN: 8958-0529;
e-mail: shagal-75@mail.ru

Olga D. Lebedeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics with a childhood infectious diseases course, Federal State Autonomous Institution of Higher Education, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;
ORCID: 0000-0002-0721-6424; eLibrary SPIN: 3827-9867;
e-mail: medleb@mail.ru

Nikolay P. Mishin, Senior Teacher, Department of Theory and Methods of Physical Culture, Federal State Autonomous Institution of Higher Education, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; ORCID: 0000-0003-4033-1157;
eLibrary SPIN: 3462-6516; e-mail: mishinnick@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15641-48

Применение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетата в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов гинекологического и урологического профиля

Е.В. Недуруев[1,2], В.А. Сергеева[2], А.М. Михайлов[1], К.С. Краснов[1,2]

[1] Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова, Курск, Россия;
[2] Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Болевой синдром в послеоперационном периоде оказывает негативное влияние на все жизненно важные системы организма, замедляя период заживления раны и создавая риск неблагоприятных гемодинамических событий, тромбоэмболических осложнений и развития хронического болевого синдрома. Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетат (ТАФГАА) представляет собой отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения.

Цель — оценка эффективности и безопасности препарата ТАФГАА в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациенток и пациентов гинекологического и урологического профиля.

Материалы и методы. Исследование осуществлялось на базе Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова». Произведен ретро- и проспективный анализ 50 пациентов отделений онкогинекологии (женщины после гистерэктомии) и онкоурологии (мужчины после простатэктомии). Были сформированы 2 группы. Пациентам первой группы назначали комбинацию «ТАФГАА + кеторолак» в раннем послеоперационном периоде, пациенты второй группы получали обезболивающую терапию, состоящую из комбинации «Тримеперидин + кеторолак». Статистический анализ данных выполняли в программе Excel, различия между количественными признаками в исследуемых группах оценивали с использованием парного критерия Стьюдента. Статистически значимыми результатами считали значения $p < 0,05$.

Результаты. Интенсивность боли у женщин 1-й группы была меньше, чем у женщин 2-й группы, наблюдался значительно более низкий показатель по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у женщин в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. У мужчин значимых различий в интенсивности болевого синдрома между назначениями данных комбинаций препаратов не получено — ВАШ составлял не более 4 баллов за весь период наблюдения. Послеоперационная тошнота и рвота различной степени отмечалась у 100 % женщин 2-й группы и только у 33 % женщин 1-й группы. У мужчин данное нежелательное явление отмечалось у 70 % пациентов 2-й группы и у 50 % 1-й группы. Активизировать пациентов удалось быстрее в 1-й группе. Параметры гемодинамики существенно не различались в сравниваемых группах гинекологического и урологического профилей, однако у 13 % пациенток женщин отмечалась артериальная гипертензия, причиной которой могло быть как недостаточное обезболивание, так и наличие сопутствующей гипертонической болезни. Зафиксированы следующие нежелательные явления в 1-й группе: астения — 2 случая, 2 случая головной боли у женщин и 1 случай у мужчин.

Заключение. ТАФГАА в раннем послеоперационном периоде обеспечил надежную и эффективную аналгезию при благоприятном профиле безопасности в рамках мультимодального обезболивания.

Ключевые слова: послеоперационное обезболивание; селективный опиоидный анальгетик; аналгезия.

Как цитировать
Недуруев Е.В., Сергеева В.А., Михайлов А.М., Краснов К.С. Применение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетата в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов гинекологического и урологического профиля // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 41–48. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15641-48

Рукопись получена: 16.10.2024 **Рукопись одобрена:** 25.11.2024 **Опубликована online:** 30.12.2024

ЭКО•ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15641-48

Use of tyrosyl-D-arginil-phenylalanyl-glycine amide acetate in the early postoperative period in gynecological and urological cancer patients

Evgenii V. Neduruev[1,2], Vera A. Sergeeva[2], Artem M. Mikhailov[1], Konstantin S. Krasnov[1,2]

[1] Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, Kursk, Russia;
[2] Kursk State Medical University, Kursk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Postoperative pain syndrome has a negative impact on all vital systems of the body, slowing down the wound healing period and creating a risk of adverse hemodynamic events, thromboembolic complications and the development of chronic pain syndrome. Tyrosyl-D-arginyl-phenylalanyl-glycine amide (TAPGA) is an innovative tetrapeptide drug for subcutaneous administration.

AIM: The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of TAPGA in the early postoperative period in oncological patients of gynecological and urological profile.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted at the Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center. A retro- and prospective analysis of 50 patients from the departments of gynecological oncology (women after hysterectomy) and urological oncology (men after prostatectomy) was performed. Two groups were formed. Patients in the first group were prescribed a combination of "TAFGAA+ketorolac" in the early postoperative period, patients in the second group received pain therapy consisting of a combination of "rimeperidine+ketorolac". Statistical analysis of the data was performed in Excel, differences between quantitative characteristics in the study groups were assessed using the paired Student's *t*-test. Statistically significant results were considered to be values of $p < 0.05$.

RESULTS: The pain intensity in women of the 1st group was less than in women of the group 2, there was a significantly lower visual analogue scale (VAS) score in women of the group 1 compared to the group 2. In men, there were no significant differences in the intensity of pain syndrome between the prescriptions of these drug combinations — the VAS was no more than 4 points for the entire observation period. Postoperative nausea and vomiting of varying degrees were noted in 100% of women in the group 2 and only in 33% of women in the group 1. In men, this adverse event was noted in 70% of patients in the group 2 and in 50% of the group 1. Patients were activated faster in the group 1. Hemodynamic parameters did not differ significantly in the compared groups of gynecological and urological profiles, however, 13% of female patients had arterial hypertension, which could be caused by both insufficient pain relief and the presence of concomitant hypertension. Recorded the following adverse events were reported in group 1: asthenia — 2 cases, 2 cases of headache in women and 1 case in men.

CONCLUSONS: TAFGAA in the early postoperative period provided reliable and effective analgesia with a favorable safety profile within the framework of multimodal pain relief.

Keywords: postoperative pain relief; selective opioid analgesic; analgesia.

To cite this article

Neduruev EV, Sergeeva VA, Mikhailov AM, Krasnov KS. Use of tyrosyl-D-arginil-phenylalanyl-glycine amide acetate in the early postoperative period in gynecological and urological cancer patients. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(6):41–48. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15641-48

Received: 16.10.2024 **Accepted:** 25.11.2024 **Published online:** 30.12.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Боль в раннем послеоперационном периоде представляет собой серьезную медицинскую, экономическую и социальную проблему. Согласно данным Национального центра статистики здравоохранения США, от острой боли в раннем послеоперационном периоде ежегодно страдает более 4,3 млн американцев, 50 % из которых считают обезболивание неадекватным [7]. В Великобритании среди более 20 000 опрошенных пациентов хирургических отделений болевые ощущения средней интенсивности были отмечены в 29,7 % случаев, а высокой интенсивности — в 10,9 % [2]. Проведенное в Европе масштабное эпидемиологическое исследование PATHOS, включавшее 7 стран Центральной и Южной Европы (746 клиник) выявило неудовлетворительное качество послеоперационного обезболивания и необходимость принятия неотложных мер по его улучшению [2].

Болевой синдром в послеоперационном периоде оказывает негативное влияние на все жизненно важные системы организма, замедляя период заживления раны и создавая риск неблагоприятных гемодинамических событий, тромбоэмболических осложнений и развития хронического болевого синдрома. Усиленная симпатическая стимуляция тормозит перистальтику и параллельно усиливает тонус гладкой мускулатуры кишечника, что чревато развитием послеоперационного пареза кишечника. Кроме того, послеоперационный болевой синдром препятствует ранней активизации пациентов [3].

Современный спектр фармакологических методов обезболивания включает применение лекарственных препаратов различных групп: опиоидных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных, кортикостероидов, противосудорожных и психофармакологических препаратов (антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов и др.) [4, 5]. Опиоид-ассоциированные нежелательные явления, такие как депрессия дыхания, нарушения работы органов желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, запоры), нарушения сна, эндокринопатии, когнитивные нарушения, риск формирования привыкания и наркотической зависимости, представляют собой серьезную проблему [5]. Кроме того, при системном употреблении опиоидов сохраняется риск формирования привыкания и наркотической зависимости. Таким образом, очевидна высокая социально-экономическая значимость создания и внедрения в рутинную клиническую практику новых высокоэффективных и безопасных обезболивающих лекарственных средств, оказывающих выраженное антиноцицептивное действие с хорошим профилем безопасности.

Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетат (ТАФГАА) представляет собой отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения. Препарат — это высокоспецифичный агонист μ1-опиоидных рецепторов, практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами (взаимодействие с δ-рецепторами на три порядка ниже, чем с μ-опиоидными рецепторами, с остальными рецепторами взаимодействие не определяется). Различают два подтипа μ-рецепторов: активация μ1-рецепторов вызывает выраженную аналгезию; активация μ2-рецепторов приводит к угнетению дыхания, нарушениям функции сердечно-сосудистой системы типа брадикардии и к подавлению моторики кишечника. Таким образом, высокая специфичность препарата ТАФГАА к μ1-рецепторам обеспечивает лучший профиль безопасности по сравнению с большинством наркотических опиоидных обезболивающих препаратов.

В клиническом исследовании III фазы с участием онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом показан сопоставимый с анальгетическим эффектом морфина противоболевой эффект ТАФГАА при назначении в дозах 4 мг 1–3 раза в сутки или 2 мг преимущественно 2 раза в сутки, подкожно, при благоприятном профиле безопасности [1]. В другом клиническом исследовании III фазы доказаны гипотезы о превосходстве терапии препаратом ТАФГАА над плацебо и о неменьшей эффективности по сравнению с полным агонистом опиоидных рецепторов тримеперидином у пациентов с послеоперационной болью [7].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата ТАФГАА в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациенток и пациентов гинекологического и урологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование осуществлялось на базе ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова». Произведен ретро- и проспективный анализ 50 пациентов отделений онкогинекологии (женщины после гистерэктомии) и онкоурологии (мужчины после простатэктомии). Применяли следующие критерии включения: добровольное информированное согласие на анестезиологическое пособие, лапароскопическое оперативное пособие, средний и пожилой возраст. Критериями исключения служило наличие отягощенного аллергического анамнеза, психические расстройства, сочетанная анестезия, а также ранее проводимая терапия хронической боли. Все пациенты были ознакомлены с оценкой боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

В каждом отделении были сформированы по 2 группы. Рандомизацию пациентов осуществляли следующим образом: в первую группу входили пациенты, чьи порядковые номера из операционного плана были четными, вторая же группа состояла из нечетного набора номеров. Первой группе в раннем послеоперационном периоде назначали комбинацию препаратов «ТАФГАА + кеторолак», вторая группа получала обезболивающую терапию, состоящую из комбинации тримеперидин + кеторолак. Пациентам из отделения онкогинекологии была проведена

лапароскопическая тотальная или расширенная гистерэктомия. Пациентам урологического профиля была проведена радикальная лапароскопическая простатэктомия. Пациенты 1-й группы (n = 15 в онкогинекологии и n = 10 в онкоурологии) получали после операции обезболивающую терапию в виде ТАФГАА в дозе 4 мг подкожно, который назначали сразу после ушивания раны, с последующим введением 2 мг через 4 ч и кеторолак в суточной дозе 60 мг внутримышечно (в/м). Пациенты 2-й группы (она же контрольная, n = 15 в онкогинекологии и n = 10 в онкоурологии) получали кеторолак в суточной дозе 60 мг в/м и тримеперидин 20 мг в/м «по требованию».

В исследовании анализировали следующие параметры: интенсивность боли в послеоперационном периоде по шкале ВАШ (через 0, 2, 4, и 10 ч после операции), частоту послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), время активизации в профильных отделениях путем вертикализации после проведенного анестезиологического пособия, побочные явления согласно официальной инструкции препарата ТАФГАА. Статистический анализ данных выполняли в программе Excel, различия между количественными признаками в исследуемых группах оценивали с использованием парного критерия Стьюдента. Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения (M ± SD). Статистически значимыми результатами считали значения при p < 0,05

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика исследуемой популяции по каждому направлению представлена в табл. 1–3

Большинство включенных в исследование пациентов имели функциональный класс ASA II. В послеоперационном периоде осуществлялся контроль интенсивности

Таблица 1. Характеристика пациенток отделения онкогинекологии
Table 1. Basic characters of patients from oncogynecology department

Параметр / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 15)	Группа 2 / Group 2 (n = 15)	p
Возраст, лет / Age, years	52,8 ± 9,8	54,23 ± 7,1	>0,05
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2	32,4 ± 6,3	30,11 ± 5,1	>0,05
Продолжительность операции, мин / Duration of operation, min	61,6 ± 21,3	58,5 ± 12,3	>0,05
Продолжительность анестезии, мин / Duration of anesthesia, min	68,8 ± 16,5	59,9 ± 12,1	>0,05
Лапароскопическая тотальная гистерэктомия, n / Laparoscopic total hysterectomy, n	12	14	>0,05
Лапароскопическая расширенная гистерэктомия, n / Laparoscopic extended hysterectomy, n	3	1	>0,05

Таблица 2. Характеристика пациентов отделения онкоурологии
Table 2. Basic characters of patients from oncourology department

Параметр / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 10)	Группа 2 / Group 2 (n = 10)	p
Возраст, лет / Age, years	62,8 ± 9,8	64,2 ± 7,1	>0,05
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2	27,4 ± 5,3	22,1 ± 6,1	>0,05
Продолжительность операции, мин / Duration of operation, min	121,6 ± 21,3	111,5 ± 22,3	>0,05
Продолжительность анестезии, мин / Duration of anesthesia, min	134,8 ± 16,5	145,9 ± 12,1	>0,05
Лапароскопическая радикальная простатэктомия, n / Laparoscopic radical prostatectomy, n	10	10	>0,05

Таблица 3. Распределение пациентов по Шкале Американского общества анестезиологов (ASA, American Society of Anesthesiologists)
Table 3. Distribution of patients according American Society of Anesthesiologists score

Функциональный класс по ASA / Functional class ASA	Онкогинекология / Oncogynecology		Онкоурология / Oncourology	
	группа 1 / group 1 (n = 15)	группа 2 / group 2 (n = 15)	группа 1 / group 1 (n = 10)	группа 2 / group 2 (n = 10)
I	2 (13,3 %)	1 (6,6 %)	–	–
II	14 (93,3 %)	13 (86,6 %)	8 (80 %)	9 (90 %)
III	1 (6,6 %)	1 (6,6 %)	2 (20 %)	1 (10 %)

боли с использованием ВАШ (табл. 4, 5) и случаи ПОТР по 5-балльной (0–4) шкале (табл. 6, 7). В профильных отделениях после операции как минимум четыре раза определялись и фиксировались параметры неинвазивного артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Наиболее выраженной анальгетической эффективностью в раннем послеоперационном периоде обладала комбинация «ТАФГАА + кеторолак» по сравнению с группой «Тримеперидин + кеторолак». Значительно более низкий показатель по ВАШ у гинекологических пациенток наблюдали в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. У пациентов урологического профиля значимых различий в интенсивности болевого синдрома между назначениями данных комбинаций препаратов получено не было — ВАШ составлял не более 4 баллов за весь период наблюдения.

У 100 % женщин 2-й группы отмечалась ПОТР различной степени и только у 33 % — 1-й группы. ПОТР различной степени отмечалась у 70 % мужчин 2-й группы, среди пациентов 1-й группы — у 50 %.

Таблица 4. Интенсивность боли у женщин в обеих группах
Table 4. Intensity of pain in females

Показатель по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) / PAT	Группа 1 / Group 1 (n = 15)	Группа 2 / Group 2 (*n* = 15)	*p*
ВАШ 0 ч / PAT 0 h	0,89 ± 0,44	0,98 ± 0,31	>0,05
ВАШ 2 ч / PAT 2 h	2,46 ± 0,58	5,43 ± 0,9	0,003
ВАШ 4 ч / PAT 4 h	2,13 ± 0,18	3,85 ± 0,61	0,004
ВАШ 10 ч / PAT 10 h	3,71 ± 0,32	3,78 ± 1,12	>0,05

Таблица 5. Интенсивность боли у мужчин в обеих группах
Table 5. Intensity of pain in males

Показатель по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) / PAT	Группа 1 / Group 1 (*n* = 10)	Группа 2 / Group 2 (*n* = 10)	*p*
ВАШ 0 ч / PAT 0 h	0,79 ± 0,34	0,84 ± 0,3	>0,05
ВАШ 2 ч / PAT 2 h	3,46 ± 0,52	3,23 ± 0,5	>0,05
ВАШ 4 ч / PAT 4 h	3,19 ± 0,18	3,85 ± 0,61	>0,05
ВАШ 10 ч / PAT 10 h	3,31 ± 0,26	3,68 ± 1,24	>0,05

Таблица 6. Сравнение шкалы послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) у женщин
Table 6. Postoperative nausea and vomiting in females

ПОТР / Postoperative nausea vomiting	Группа 1 / Group 1 (*n* = 15)	Группа 2 / Group 2 (*n* = 15)	*p*
Нет тошноты и рвоты, *n* / No nausea and vomiting, *n*	10 (66,6 %)	0	0,003
Слабая тошнота, *n* / Mild nausea, *n*	3 (20,1 %)	9 (60 %)	0,003
Тяжелая тошнота, *n* / Severe nausea, *n*	0	2 (13,3 %)	0,003
Рвота однократно, *n* / Vomiting once, *n*	2 (13,3 %)	4 (26,6 %)	0,003
Рвота более одного раза, *n* / Vomiting more than once, *n*	0	0	0

Таблица 7. Сравнение частоты послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) у мужчин
Table 7. Postoperative nausea and vomiting in males

ПОТР / Postoperative nausea and vomiting	Группа 1 / Group 1 (*n* = 10)	Группа 2 / Group 2 (*n* = 10)	*p*
Нет тошноты и рвоты, *n* / No nausea and vomiting, *n*	5 (50 %)	3 (30 %)	>0,05
Слабая тошнота, *n* / Mild nausea, *n*	3 (30 %)	6 (60 %)	>0,05
Тяжелая тошнота, *n* / Severe nausea, *n*	0	0	0
Рвота однократно, *n* / Vomiting once, *n*	2 (20,0 %)	1 (10 %)	>0,05
Рвота более одного раза, *n* / Vomiting more than once, *n*	0	0	0

Таблица 8. Сравнение параметров гемодинамики у женщин
Table 8. Comparison of hemodynamic parameters in females

Среднее артериальное давление, мм рт. ст. / Mean arterial pressure, mmHg	Группа 1 / Group 1 (*n* = 15)	Группа 2 / Group 2 (*n* = 15)	*p*
После пробуждения / After waking up	103 ± 22	98 ± 19	>0,05
При переводе в профильное отделение / When transferring to a specialized department	101 ± 18	93 ± 15	>0,05
Через 2 ч / In 2 hours	88 ± 17	90 ± 11	>0,05
Через 6 ч / In 6 hours	93 ± 13	83 ± 15	>0,05

Таблица 9. Сравнение параметров гемодинамики в урологическом профиле пациентов
Table 9. Comparison of hemodynamic parameters in males

Среднее артериальное давление, мм рт. ст. / Mean arterial pressure mmHg	Группа 1 / Group 1 (*n* = 10)	Группа 2 / Group 2 (*n* = 10)	*p*
После пробуждения / After waking up	93 ± 15	90 ± 11	>0,05
При переводе в профильное отделение / When transferring to a specialized department	90 ± 16	94 ± 11	>0,05
Через 2 ч / In 2 hours	80 ± 6	83 ± 7	>0,05
Через 6 ч / In 6 hours	81 ± 7	84 ± 8	>0,05

Таблица 10. Сравнение времени активизации пациентов, ч
Table 10. Comparison of the patient activation time, hours

Пациенты / Patients	Группа 1 / Group 1 (*n* = 15)	Группа 2 / Group 2 (*n* = 15)	*p*
Женщины / Females	4,2 ± 0,8	6,1 ± 0,9	0,004
Мужчины / Males	5,3 ± 1,2	7,5 ± 0,5	0,004

Параметры гемодинамики существенно не различались в сравниваемых группах, однако у 13 % пациенток гинекологического профиля отмечалась артериальная гипертензия. Результаты представлены в табл. 8 и 9. Активизировать пациентов удалось быстрее в 1-й группе. Результаты представлены в табл. 10.

Зафиксированы следующие нежелательные явления в 1-й группе: астения — 2 случая у женщин, головная боль — 2 случая у женщин и 1 случай у мужчин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Концепция мультимодальной аналгезии хорошо отражена в отечественных клинических рекомендациях. Ее суть заключается в использовании опиоидных и не опиоидных анальгетиков центрального действия, нестероидных противовоспалительных препаратов и местных анестетиков. Выбор конкретной схемы мультимодальной аналгезии зависит от травматичности хирургического вмешательства [6]. Аналгезия профилактическая (preventive analgesia) предусматривает ограничение ноцицептивной стимуляции на протяжении всего послеоперационного периода и является более эффективным (в сравнении с предупреждающей аналгезией) методом профилактики возникновения патологических изменений в структурах ноцицептивной системы [8].

В проведенном исследовании выявлено преимущество в назначении комбинации препаратов «ТАФГАА + кеторолак» в плане вероятности ПОТР у женщин, которым была проведена гистерэктомия. Параметры гемодинамики существенно не различались в сравниваемых группах, однако у 13 % пациенток гинекологического профиля отмечалась артериальная гипертензия, причиной которой могло быть как недостаточное обезболивание, так и наличие сопутствующей гипертонической болезни. Известно, что ранняя активизация пациентов способствует предотвращению развития таких послеоперационных осложнений, как образование пролежней, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, пневмония. Поэтому было решено оценить время после завершения анестезии, в течение которого пациенты были вертикализированы. Полученные результаты свидетельствовали о более раннем восстановлении пациентов в группе «ТАФГАА + кеторолак» по сравнению с группой «Тримеперидин + кеторолак» как женщин после гистерэктомии, так и мужчин после простатэктомии. Результаты исследования продемонстрировали, что комбинация «ТАФГАА + кеторолак» обладает более высокой анальгетической эффективностью у пациентов гинекологического профиля при назначении через 2 и 4 ч после анестезии. Среди недостатков назначения препарата ТАФГАА следует отметить его высокую стоимость, что пока затрудняет его рутинное использование в практике врача анестезиолога-реаниматолога.

ВЫВОДЫ

1. ТАФГАА в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов гинекологического и урологического профиля обеспечил надежную эффективную аналгезию при благоприятном профиле безопасности в рамках мультимодального обезболивания.

2. Комбинация «ТАФГАА + кеторолак» оказалась эффективнее у пациенток гинекологического отделения в плане уменьшения выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационнном периоде по сравнению с комбинацией препаратов тримеперидин + кеторолак и не уступала в анальгетической значимости у урологических 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.

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

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

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» (№ 544 от 22.11.2023).

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациентов на публикацию персональных данных в научном журнале, включая его электронную версию.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. 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.

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

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

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center (No. 544 dated 22 Nov. 2023).

Consent for publication. The authors obtained written informed voluntary consent from patients to publish personal data in a scientific journal, including its electronic version.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карелов А.Е., Косоруков В.С., Краевская Ю.Н., и др. Эффективность нового пептидного анальгетика Тафалгина в лечении послеоперационной боли // Анестезиология и реаниматология. 2023. № 6. С. 75–83. doi: 10.17116/anaesthesiology202306175 EDN: NMEDAE

2. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р., и др. Тафалгин — отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз // Опухоли головы и шеи. 2022. Т. 12, № 2. С. 89–107. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107 EDN: RZOJHL

3. Морозов А.М., Кадыков В.А., Сергеев Н.А., и др. Проблема болевого синдрома в послеоперационном периоде // Тверской медицинский журнал. 2021. № 5. С. 50–58. EDN: PVPMSG

4. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В., и др. Современные маркеры воспалительного процесса в хирургической практике // Амбулаторная хирургия. 2022. Т. 19, № 1. С. 147–156. doi: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-147-156 EDN: POTNLI

5. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Новикова Н.С., и др. Современные представления о возникновении болевого синдрома // International Journal of Medicine and Psychology. 2020. Т. 3, № 6. С. 171–175. EDN: SNLGUZ

6. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации федерации анестезиологов-реаниматологов // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 4. С. 9–33. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33 EDN: PTYGOG

7. Овечкин А.М. Как нам оценить качество послеоперационного обезболивания в российских клиниках? // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2018. Т. 12, № 2. С. 74–75. doi: 10.18821/1993-6508-2018-12-2-74-75 EDN: XXIHUT

8. Likar R., Jaksch W., Aigmüller T., et al. Interdisciplinary position paper «Perioperative pain management» // Der Schmerz. 2017. Vol. 31. P. 463–482. doi: 10.1007/s00482-017-0217-y

REFERENCES

1. Karelov AE, Kosorukov VS, Kraevskaya YuN, et al. Effectiveness of the new peptide analgesic Tafalgin in the treatment of postoperative pain. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2023;(6):7583. doi: 10.17116/anaesthesiology202306175 EDN: NMEDAE

2. Kosorukov VS, Abuzarova GR, Zakharochkina ER, et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2022;12(2):89–107. doi: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107 EDN: RZOJHL

3. Morozov AM, Kadykov VA, Sergeev NA, et al. The problem of pain syndrome in the postoperative period. *Tver Medical Journal*. 2021;(5):50–58. EDN: PVPMSG

4. Morozov AM, Sergeev AN, Zhukov SV, et al. Modern markers of inflammatory process in surgical prac-

tice. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2022;19(1):147–156. doi: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-147-156 EDN: POTNLI

5. Morozov AM, Sergeev AN, Novikova NS, et al. Modern concepts of the occurrence of pain syndrome. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2020;3(6):171–175. EDN: SNLGUZ

6. Ovechkin AM, Bayalieva AZ, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019;(4):9–33. doi: 10.21320/1818-474X-2019-4-9-33 EDN: PTYGOG

7. Ovechkin AM. How do we assess the quality of postoperative anesthesia in Russian clinics? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2018;12(2):74–75. doi: 10.18821/1993-6508-2018-12-2-74-75 EDN: XXIHUT

8. Likar R, Jaksch W, Aigmüller T, et al. Interdisciplinary position paper "Perioperative pain management". *Der Schmerz*. 2017;31: 463–482. doi: 10.1007/s00482-017-0217-y

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Владимирович Недуруев,** врач анестезиолог-реаниматолог, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Комитета здравоохранения Курской области; адрес: Россия, 305524, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1; ORCID: 0009-0002-4972-0327; eLibrary SPIN: 8585-1682; e-mail: Neduruev.Evgen@yandex.ru

Вера Алексеевна Сергеева, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия; ORCID: 0000-0002-2947-2859; eLibrary SPIN: 2279-8754; e-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Артем Николаевич Михайлов, заведующий отделением паллиативной помощи, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия

Константин Сергеевич Краснов, врач анестезиолог-реаниматолог, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия; ORCID: 0000-0001-6564-6062; eLibrary SPIN: 4957-9322; e-mail: knightkonstantin@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Evgenii V. Neduruev,** MD, anesthesiologist-resuscitator of the 1st category, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center; address: 1 Eliseeva st., Kislino, 305524, Russia; ORCID: 0009-0002-4972-0327; eLibrary SPIN: 8585-1682; e-mail: Neduruev.Evgen@yandex.ru

Vera A. Sergeeva, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia; ORCID: 0000-0002-2947-2859; eLibrary SPIN: 2279-8754; e-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Artem N. Mikhailov, MD, Head of the Palliative Care Department, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, Health Committee of the Kursk Region, Kursk, Russia

Konstantin S. Krasnov, MD, anesthesiologist-resuscitator, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, Health Committee of the Kursk Region, Kursk, Russia; ORCID: 0000-0001-6564-6062; eLibrary SPIN: 4957-9322; e-mail: knightkonstantin@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15649-61

Модели черепно-мозговой травмы: современные подходы, классификация и перспективы исследования

А.А. Прохорычева[1], А.И. Будько[1], О.М. Игнатова[1], Ю.И. Вечерская[1], С.А. Фокин[1], М.А. Пахомова[2], А.Г. Васильев[2], А.П. Трашков[1]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Черепно-мозговая травма представляет собой одну из наиболее сложных медико-биологических проблем, затрагивающих миллионы людей по всему миру ежегодно. Для понимания патофизиологии черепно-мозговой травмы, а также для разработки эффективных терапевтических стратегий используют различные экспериментальные и теоретические модели. В обзоре рассмотрены три основные группы моделей: теоретические (*in silico*), клеточные (*in vitro*) и животные (*in vivo*). Теоретические модели базируются на использовании математических подходов и компьютерного моделирования для анализа механических повреждений мозга, процессов отека, ишемии и нейровоспаления. *In silico* подходы обладают высокой точностью и воспроизводимостью, но требуют корректной валидации на биологических данных. Клеточные модели включают культивирование нейронов, астроцитов, микроглии и органоидов мозга, которые подвергаются воздействию механических или химических факторов, имитирующих черепно-мозговую травму. Эти системы позволяют изучать клеточные и молекулярные механизмы, такие как апоптоз, нейровоспаление и регенерация. Однако *in vitro* модели ограничены отсутствием системного ответа, характерного для целого организма. Животные модели являются золотым стандартом для исследования черепно-мозговой травмы. Они включают прямое механическое воздействие на мозг животных (например, мышей, крыс, свиней), что позволяет воспроизводить клинические аспекты травмы, включая поведенческие и патофизиологические изменения. Несмотря на высокую физиологическую релевантность, *in vivo* модели сталкиваются с этическими ограничениями и трудностями в экстраполяции результатов на человека. Данная статья представляет обзор современных подходов к моделированию черепно-мозговой травмы, включая их классификацию, характеристики, преимущества и ограничения. Полученные данные могут служить основой для разработки более эффективных стратегий лечения и реабилитации пациентов с черепно-мозговой травмой.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; диффузное аксональное повреждение; моделирование; свободно падающий груз; взрывная травма; жидкостно-перкуссионная травма.

Как цитировать

Прохорычева А.А., Будько А.И., Игнатова О.М., Вечерская Ю.И., Фокин С.А., Пахомова М.А., Васильев А.Г., Трашков А.П. Модели черепно-мозговой травмы: современные подходы, классификация и перспективы исследования // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 49–61. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15649-61

Рукопись получена: 14.10.2024 **Рукопись одобрена:** 19.11.2024 **Опубликована online:** 30.12.2024

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15649-61

Models of traumatic brain injury: modern approaches, classification, and research perspectives

Anna A. Prohorycheva[1], Alexander I. Budko[1], Olga M. Ignatova[1], Yulia I. Vecherskaya[1], Stanislav A. Fokin[1], Mariya A. Pakhomova[2], Andrey G. Vasiliev[2], Alexander P. Trashkov[1]

[1] National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Traumatic brain injury represents one of the most complex biomedical challenges, affecting millions of people worldwide each year. Various experimental and theoretical models are used to understand the pathophysiology of traumatic brain injury and to develop effective therapeutic strategies. This review focuses on three main groups of models: theoretical (*in silico*), cellular (*in vitro*), and animal (*in vivo*). Theoretical models of traumatic brain injury are based on mathematical approaches and computer simulations to analyze mechanical brain injuries, edema processes, ischemia, and neuroinflammation. *In silico* approaches provide high precision and reproducibility but require proper validation with biological data. Cellular models include the cultivation of neurons, astrocytes, microglia, and brain organoids, which are subjected to mechanical or chemical factors that mimic traumatic brain injury. These systems allow researchers to study cellular and molecular mechanisms such as apoptosis, neuroinflammation, and regeneration. However, *in vitro* models are limited by the absence of a systemic response characteristic of an entire organism. Animal models are considered the "gold standard" for studying traumatic brain injury. These involve direct mechanical impacts on the brains of animals (e.g., mice, rats, pigs), enabling the reproduction of clinical aspects of trauma, including behavioral and pathophysiological changes. Despite their high physiological relevance, *in vivo* models face ethical limitations and challenges in extrapolating results to humans. This article provides an overview of modern approaches to traumatic brain injury modeling, including their classification, characteristics, advantages, and limitations. The data presented may serve as a foundation for developing more effective treatment and rehabilitation strategies for traumatic brain injury patients.

Keywords: traumatic brain injury; diffuse axonal injury; modelling; free-falling weight; blast injury; fluid percussion injury.

To cite this article

Prohorycheva AA, Budko AI, Ignatova OM, Vecherskaya YuI, Fokin SA, Pakhomova MA, Vasiliev AG, Trashkov AP. Models of traumatic brain injury: modern approaches, classification, and research perspectives. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(6):49–61. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15649-61

Received: 14.10.2024 **Accepted:** 19.11.2024 **Published online:** 30.12.2024

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из ведущих причин смертности в мире. Она возникает в результате мощного удара по голове, резкого углового ускорения или воздействия взрывной волны [49]. Черепно-мозговая травма охватывает широкий спектр повреждений: от легких сотрясений до тяжелых травм головного мозга, и ее классифицируют по множеству параметров: от характера и степени тяжести до биомеханических особенностей и клинических проявлений. Сложность классификации ЧМТ обусловлена многообразием повреждений, включающих как первичные травмы, так и вторичные изменения, связанные с развитием патологических процессов в тканях головного мозга [1].

Человеческий мозг естественным образом защищен от легкой травмы окружающими мягкими и твердыми тканями. Менингеальные оболочки, спинномозговая жидкость, желудочки и цистерны головного мозга (ГМ) обладают эффектом снятия напряжения, который уменьшает смещение коры и защищает от разрыва вен. Несмотря на эту защиту, человеческий мозг может выдерживать лишь ограниченное количество прикладываемой силы, что делает его уязвимым для травм в результате серьезного воздействия [18]. Когда под действием внешних факторов происходит резкое движение головы, мозг соприкасается с черепом, это вызывает быструю деформацию нервной ткани [6, 47], что в конечном итоге приводит к сотрясению мозга.

Для диагностики ЧМТ, создания эффективных терапевтических мишеней, прогнозирования связанных с ней осложнений необходимо глубокое понимание клеточно-молекулярных взаимодействий, происходящих после травмы. Изучение данных процессов непосредственно на человеке может быть ограничено возрастом, наличием заболеваний, полом, приемом лекарственных препаратов, образом жизни, генетическими особенностями, а также доступностью биоматериала для исследования. К настоящему моменту было создано большое количество *in silico*, *in vitro* и *in vivo* моделей для изучения патогенеза ЧМТ. Модели на животных позволяют воспроизводить травматическое повреждение головного мозга различного вида, характера и степени тяжести, что дает большие возможности для исследования биомеханики травмы, а также морфологических, когнитивных нарушений и их методов коррекции. При изучении ЧМТ на животных возможно гистологическое исследование различных отделов ГМ, что позволяет увидеть клеточные взаимодействия в месте травмы и отсроченные вторичные повреждения, которые связаны с развитием нейровоспаления в тканях мозга.

В зависимости от типа механического воздействия, которое приводит к травме мозга, можно выделить следующие варианты моделей, проводимых *in vivo*:

1. Ударно-ускорительная травма (Impact Acceleration Models):
   a. модель контролируемого коркового повреждения (Controlled Cortical Impact — CCI) [12];
   b. модель свободно падающего груза (Weight Drop Models) [33]:
      - 1b.1 Feeney;
      - 1b.2 Shohami;
      - 1b.3 Marmarou.
2. Модель взрывной травмы (Blast Models) [35].
3. Ротационная травма (Rotational Injury Models) [19]:
   a. модель аксиального ускорения;
   b. модель линейного ускорения;
   c. модель углового ускорения;
   d. модель линейного и углового ускорения.
4. Модель жидкостно-перкуссионной травмы (Fluid Percussion Injury, FPI) [14]:
   a. срединная;
   b. парасагиттальная;
   c. латеральная.

1a. Модель контролируемого коркового повреждения

Эта модель ЧМТ воспроизводит очаговое повреждение тканей мозга. Впервые модель была разработана на хорьке, а затем была распространена на крыс, мышей, свиней и обезьян в качестве подопытных. Для этой модели необходимо провести процедуру краниотомии таким образом, чтобы поршень прокачивал над мозгом сжатый воздух [9]. Устройство, необходимое для нанесения травмы, состоит из пневматического цилиндра, обычно соединенного с помощью резьбовой системы длиной 4–5 см и диаметром 1 см с ударником. Данная система позволяет точно контролировать такие параметры, как время, скорость и глубина удара, что дает возможность воспроизводить ЧМТ различной степени тяжести. Интенсивность полученного повреждения зависит от скорости движения этого ударника и глубины возникшей деформации.

После механического воздействия можно наблюдать анатомические повреждения головного мозга, включая субдуральную гематому, субарахноидальное кровоизлияние, разрывы мозговых оболочек, а также ушибы коры, ствола мозга, шейного отдела спинного мозга и мозжечка [27]. Стоит отметить, что после воздействия травмирующего фактора изменяются внутричерепное и церебральное перфузионное давления. Другие исследования показали, что после контролируемого коркового воздействия также возможно диффузное аксональное повреждение (ДАП) на подкорковом уровне, мозжечке и среднем мозге [16].

Преимущества использования данной модели: позволяет эффективно контролировать механические параметры повреждения и оценивать ущерб, нанесенный мозгу;

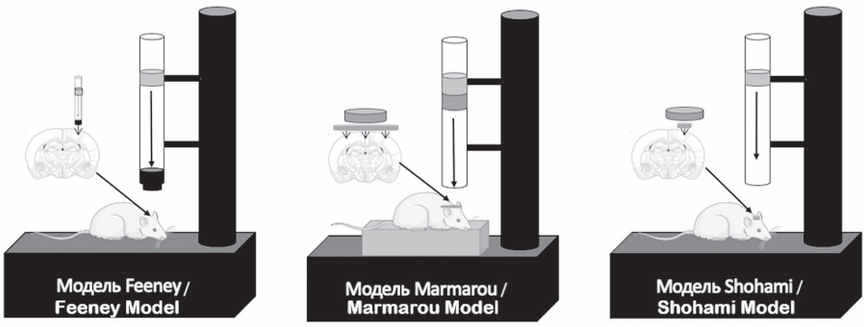


Рисунок. Схематическое изображение моделей черепно-мозговой травмы свободно падающего груза
Figure. Schematic portrayal of Traumatic Brain Injury free-falling load models

позволяет оценить последствия посттравматического отека мозга и увидеть, какую роль здесь играет гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [22]; позволяет анализировать целостность ГЭБ после ЧМТ и исследовать различные фармакологические методы лечения, которые могут проводиться через ГЭБ; обеспечивает более низкий уровень смертности в этой модели, поскольку она не повреждает ствол мозга; позволяет установить, какие среднесрочные клеточные изменения происходят после ЧМТ как на молекулярном, так и на генетическом уровне [29]. Недостатки методики: инвазивность и неполное соответствие человеческой.

1b. Модель свободно падающего груза

Эта модель состоит в том, что на череп животного (с/без краниотомии) свободно падает груз. Тяжесть наносимых повреждений можно контролировать с помощью массы груза и высоты, с которой груз падает. Модель падения груза дешева и легко воспроизводима для моделирования очаговых и диффузных повреждений. Недостатки данной модели: скорость и отскок груза после падения [30]. Различными группами ученых были проведены модификации данной модели, в связи с этим выделяют модели Feeney, Shohami и Marmarou, схема которых приведена на рисунке.

1b.1. Модель свободно падающего груза Feeney

Травматическое устройство включает электрододержатель на стереотаксическом аппарате и опорную пластинку из нержавеющей стали. После удаления небольшого костного фрагмента пластинка упирается в твердую мозговую оболочку. Трубка из нержавеющей стали длиной 40 см направляет груз на пластинку. Груз опускается с помощью нити на нужную высоту, которую отслеживают через перфорации в трубке. Первичные повреждения включают кровоизлияния в белое вещество и некротическую полость, которая к 15-му дню заполняется фибробластоподобными элементами и макрофагами [13].

1b.2. Модель свободно падающего груза Shohami

Модель Shohami — эта модель используется для воспроизведения закрытой ЧМТ (зЧМТ) с помощью удара падающим грузом по одной стороне черепа. Данная модель была впервые реализована на крысах в 1988 г. [40] и затем на мышах в 1996 г. [11].

Тяжесть травмы в этой модели зависит от массы груза и высоты падения. Таким образом, более тяжелые грузы и/или увеличение высоты падения после ипсилатерального ушиба коры мозга приводят к отеку, гибели клеток в месте ушиба, активации воспалительных клеток и нарушениям ГЭБ с течением времени. Модели с использованием более легкого груза и/или меньшей высоты падения демонстрируют травму мозга, похожую на сотрясение, двустороннюю потерю клеток, краткосрочный отек головного мозга и долгосрочные когнитивные нарушения. Как правило, травмы при падении легкого груза ассоциируются с диффузным повреждением, в то время как травмы при падении тяжелого груза вызывают очаговый ушиб.

Ключевая особенность данной модели — ее проводят под газовой анестезией, что позволяет сразу после травмы осуществлять неврологический осмотр, но также при стандартной форме воспроизведения могут быть игнорированы сложные эффекты, такие как нелинейное сопротивление воздуха или изменение гравитации.

1b.3. Модель свободно падающего груза Marmarou

Модель Marmarou наиболее часто используют для моделирования ДАП. Эта модель имитирует травмы, получаемые при падениях и автомобильных авариях. В эксперименте крысу помещают на поролон, и с заданной высоты на ее голову падает груз. Установка состоит из трубки и латунных гирь, которые падают на металлический шлем, прикрепленный к черепу крысы стоматологическим акрилом. Вес груза варьируется от 50 до 500 г, а высота падения — до 2 м [31]. Это вызывает диффузное повреждение нейронов и аксонов, значительное нейровоспаление и нарушение ГЭБ. Данную модель характеризуют простота использования, повторяемость и возможность моделирования ДАП [44]; отрицательные особенности — возможность повторных ударов и необходимость использования анестезии [15].

2. Модель взрывной травмы

Модель взрывной травмы изучает повреждения, вызванные взрывной волной. Эту модель часто применяют

для исследования травм, возникающих в военных конфликтах. Для имитации взрыва на животных в лабораторных условиях, как правило, используют взрывную систему с камерой, включающую цилиндрическую трубку, разделенную на два отсека: зону давления и зону испытания. Животных фиксируют внутри ударной трубы и их движение отслеживают с помощью высокоскоростной видеосъемки. При повышении давления в первой камере диафрагма разрывается, генерируя ударную волну, которая вызывает повреждение головы животного в зоне испытания [35]. При воспроизведении данной модели можно учитывать следующие параметры: давление разрыва, инцидентное статическое давление, время нарастания давления, продолжительность фазы сжатия, импульс фазы сжатия, отраженное давление, скорость ударной волны и скорость детонации [25].

Анатомо-морфологические особенности включают внутрипаренхиматозные кровоизлияния, образование каверн, воспаление, разрушение ГЭБ, отек мозга, нейродегенерацию, таупатию и аксональную дегенерацию.

Среди различных экспериментальных моделей взрывной травмы, существующих на сегодняшний день, наиболее широко используют модель повреждения мозга, вызванного баллистическим проникновением. Эта модель была разработана для имитации повреждений, вызванных попаданием снаряда или любого другого предмета в мозг [37].

У мышей, подвергшихся взрыву, наблюдали фосфорилированную таупатию, миелинизированную аксонопатию, микроваскулопатию, хроническое нейровоспаление [46] и нейродегенерацию при отсутствии макроскопического повреждения тканей или кровоизлияний. Воздействие взрыва вызывало стойкие гиппокамп-зависимые дефициты обучения и памяти, которые сохранялись в течение как минимум 1 мес. и коррелировали с нарушением аксональной проводимости и дефектной, зависимой от активности, долговременной потенциацией синаптической передачи [17].

3. Ротационные модели

Многие случаи ЧМТ обусловлены быстрым ускорением тканей мозга без воздействия прямого удара, что наиболее характерно для дорожно-транспортных происшествий на высоких скоростях. Колебания мозга, возникающие внутри черепа, деформируют его и приводят к ДАП. Механизм включает в себя резкое ускорение и замедление, что приводит к воздействию сил сдвига в местах соединения серого и белого вещества ГМ, а также служит причиной растяжения аксонов, что вызывает повреждение их цитоскелета. ДАП обычно поражает участки белого вещества мозолистого тела и ствола мозга.

При воспроизведении моделей ДАП на животных разных видов важно помнить, что те же самые силы, применяемые к мозгу меньшего размера, будут вызывать меньшие деформации с меньшей степенью повреждения [32]. Соответственно, на животных параметры повреждений головного мозга должны быть увеличены по сравнению с его размером, для того чтобы воспроизвести в полной мере механическую нагрузку, характерную для ЧМТ у человека. Например, для индукции тех же параметров, ведущих к тяжелой форме ДАП у людей, для мозга бабуина, весом 140 г, ускорение должно быть увеличено на 500 % [36], для головного мозга свиньи, весом 90 г, — на 630 % [42]. Это условие масштабирования параметров травмы в соответствии с размером мозга создало дискуссию относительно валидации моделей вращательного ускорения головы у мелких животных, в первую очередь грызунов. Действительно, инерционные силы, необходимые для производства эквивалентных травм в мозге крыс, весом менее 2 г, по-видимому, недостижимы, при том что ускорения приближаются к 8000 % от необходимого для отражения тканевых повреждений мозга человека [20]. Тем не менее существуют модели, применимые для индукции аксонального повреждения у небольших лабораторных животных, с соответствующими клиническими и морфологическими изменениями.

При исследовании посмертных образцов пациентов с использованием сономикрометрических кристаллов, способных напрямую измерять движение мозга, было показано, что движение мозга зависело от направления, при этом осевое вращение вызывало максимальное смещение. Самые значительные смещения наблюдали в средней части мозга, тогда как нижние области, такие как мозжечок и ствол мозга, испытывали относительно меньшие пиковые смещения. Обнаружено также, что движение мозга положительно связано с пиковыми угловыми скоростями и отрицательно — с продолжительностью угловой скорости, что важно для оценки риска ЧМТ [2].

Ротационная модель ЧМТ, которая воспроизводит клинически значимые угловые ускорения, включает маятниковый рычаг с пневматическим приводом, вращающимся вокруг горизонтального вала, и закрепленное на нем удерживающее устройство для грызуна. Вращение головы осуществляется с помощью ударной пластины, передающей импульс от пневматического цилиндра. Данные о вращении и ускорении головы собираются с помощью инерциального измерительного блока, а результаты обрабатываются в программном обеспечении LabVIEW для определения углового ускорения [43].

Данная модель на крупных животных довольно эффективно воспроизводит патофизиологические механизмы, связанные с ДАП при ЧМТ у людей, но ограничением служит высокая стоимость животных, сложность контроля параметров вращения и вариабельность травмы.

Модель CHIMERA

Была создана новая модель нейротравмы под названием CHIMERA (Closed-Head Impact Model of Engineered Rotational Acceleration), которая воспроизводит зЧМТ

у грызунов и служит репрезентативной для большинства случаев ЧМТ у человека [34]. Особенность данной модели — ее способность воспроизводить биомеханику и патофизиологические процессы, характерные для человеческой травмы, с учетом движения головы после удара. Этого достигают за счет применения ударов определенной энергии на закрытый череп животного, обеспечивая воспроизведение травмы, максимально приближенной к реальным клиническим условиям. В установке CHIMERA использован поршневой механизм, связанный с воздушным резервуаром, который через двухходовой электромагнитный клапан позволяет регулировать давление и скорость удара. Животное фиксируют в установке с использованием ремней-липучек, расположенных на пластинах для головы и тела, что обеспечивает стабильность тела при сохранении свободы движения головы. После активации системы поршень создает вертикальный удар по черепу животного, что вызывает линейное и угловое ускорение головы. Установка дополнена подстилкой для обеспечения комфорта животного и минимизации риска дополнительных повреждений при травме. Для контроля параметров травмы в установку интегрирован инерциальный измерительный блок, оснащенный акселерометрами и гироскопами, которые регистрируют данные о линейном и угловом ускорении головы.

Модель CHIMERA продемонстрировала свою эффективность в воспроизведении патологических изменений, характерных для зЧМТ у человека. Экспериментальные данные подтверждают, что при многократной ЧМТ, индуцированной с использованием данной модели, у животных наблюдают стойкие диффузные аксональные повреждения, воспалительные процессы в белом веществе, нарушения когнитивных функций, двигательные расстройства и повышенное фосфорилирование тау-протеина. Эти изменения делают модель CHIMERA подходящей для изучения хронической травматической энцефалопатии, возникающей у людей, подвергающихся повторяющимся ударам в области головы, например, в контактных видах спорта.

3. Модель жидкостной перкуссионной травмы: срединная, парасагиттальная, латеральная

Жидкостно-перкуссионная модель представляет собой одну из наиболее широко применяемых моделей прямого воздействия на головной мозг [46]. Она была признана достоверной для исследования морфологии, патофизиологии и фармакологии ЧМТ на многих видах животных. В этой модели травма наносится действием ударной силы пульсовой волны жидкости на неповрежденную твердую мозговую оболочку через трепанационный дефект.

Срединная жидкостно-перкуссионная модель ЧМТ — это специализированная модель, используемая для исследования травм головы, в которой ударное воздействие происходит через жидкость, но с акцентом на срединные структуры мозга. Ударное воздействие может быть применено через внешнюю поверхность черепа или через жидкость непосредственно. Механическое воздействие оценивают с помощью датчиков давления или других инструментов, которые могут измерять силу и распространение ударной волны в жидкости и мозговых тканях.

Данная модель позволяет исследовать травмы, связанные с повреждением срединных или центральных областей мозга, такие как травмы ствола мозга или базальных ядер, обычно вызывает двусторонние кортикальные повреждения, связанные с прямым осевым движением нижнего отдела ствола [7]. Ее использование дает возможность изучать последствия травмы для когнитивных и двигательных функций, так как срединные структуры играют ключевую роль в интеграции сенсорной и моторной информации.

Воспроизведение **латеральной жидкостно-перкуссионной модели** осуществляют путем быстрой декомпрессии жидкости, которая наносит удар по мозгу через отверстие в области теменной доли черепа. Устройство для перкуссии размещается на расстоянии 2–4 см от средней линии, чтобы воздействовать на латеральные корковые области и подкорковые структуры. Латеральная жидкостно-перкуссионная модель наносит в основном односторонний ушиб, редко с участием контралатеральной коры и ствола мозга.

Данная модель позволяет точно управлять параметрами травматического воздействия, но инвазивность метода и сложность установки может ограничивать ее использование [14].

Парасагиттальную жидкостно-перкуссионную модель ЧМТ используют для изучения травм головного мозга, где ударное воздействие сосредоточено на параллельных средней линии мозга областях [21]. Ударное воздействие направлено на области мозга, расположенные вдоль парасагиттальной плоскости, что позволяет моделировать травмы, затрагивающие переднюю часть коры, мозолистое тело и верхние участки подкорковых структур. Так же как и при других вариантах жидкостно-перкуссионной модели, животным предварительно проводят краниоэктомию, а затем ударное воздействие наносится через жидкость, создавая давление и механические волны, которые направляются к парасагиттальным областям мозга на расстоянии 1–3 см от средней линии черепа.

Жидкостно-перкуссионная модель ЧМТ по средней и боковой линиям вызывает схожие корковые нейровоспалительные реакции в остром периоде, что в исследованиях подтверждено повышением экспрессии мРНК на 7-й день после травмы, но в подострый период их большее увеличение отмечено при травме по средней линии [46].

МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ *IN VITRO*

Модели ЧМТ *in vitro* используют для изучения клеточных и молекулярных механизмов повреждений мозга в контролируемых условиях. Эти модели помогают

исследовать биохимические, молекулярные и клеточные изменения, происходящие после травмы, без необходимости использования живых животных.

Далее представлены основные типы таких моделей.

1. Клеточные культуры. Использование клеточных линий или первичных культур нейронов и глиальных клеток позволяет исследовать, как травма влияет на отдельные клетки. В качестве моделей ЧМТ в клеточных культурах могут применяться:

• *механические повреждения.* Например, использование устройства, которое имитирует удар или сжатие для моделирования физической травмы клетки [28]. Так, примером может служить исследование на эндотелиальных клетках микрососудов мозга. В модели применены два ключевых воздействия: механическое растяжение и кислородно-глюкозная депривация. Растяжение клеток с использованием гибких мембран имитирует механическое повреждение, которое вызывает разрушение клеточных мембран и воспалительный ответ, а также повышает уровень LDH (лактатдегидрогеназы), указывая на клеточную гибель. Модель кислородно-глюкозной депривации (Oxygen and Glucose Deprivation, OGD) имитирует ишемию, нарушая нормальное кровоснабжение, что также вызывает воспаление и повреждение клеток. Комбинированное воздействие этих факторов приводит к наиболее выраженным повреждениям клеток, что подчеркивает их синергизм в патогенезе ЧМТ. Модели позволяют изучать молекулярные механизмы, такие как воспаление, изменения в клеточной мембране и барьерной функции, что помогает понять вторичные процессы, происходящие после травмы [39]. Другой пример механического повреждения в клеточных культурах — работа, проведенная на клеточной линии нейробластомы (SH-SY5Y). Модель ЧМТ создают с использованием механического повреждения клеток, что имитирует травму. Для этого на клетках SH-SY5Y выполняют царапание с применением стерильного пипеточного наконечника. Это повреждение клеток затем исследуют в различных условиях, включая обработку наночастицами церия, которые используют для изучения их воздействия на активность клеток и удаление активных форм кислорода. Измерения активных форм кислорода проводят с помощью флуоресценции, а также используют вестерн-блоттинг и полимеразную цепную реакцию для анализа молекулярных изменений, связанных с повреждением клеток [49];

• *химические модели:* применение токсичных веществ или нейротоксинов, чтобы вызвать клеточное повреждение и изучить их влияние, например, при обработке перекисью водорода [24].

2. Модели с использованием микрофлюидных устройств. Это современные устройства, которые позволяют создать микроокружение, моделирующее условия в мозге. В отличие от традиционных моделей *in vivo* и *in vitro*, микрофлюидные устройства дают возможность изолировать и анализировать отдельные нейронные участки, что способствует более глубокому пониманию травм и эффективному тестированию терапевтических средств. Среди методов повреждения, использующих микрофлюидные устройства, можно выделить вакуумную аксотомию, физическое повреждение, химическое повреждение и лазерную аксотомию [41]. Например, вакуумная аспирация позволяет избирательно повреждать аксоны без воздействия на нейронные сомы, что дает возможность исследовать механизмы травмы на уровне аксонов и их восстановления. Такие методы дают возможность моделировать различные травмы с высокой воспроизводимостью, что делает их полезными для изучения нейробиологии повреждений и разработки новых методов лечения. Микрофлюидные устройства могут использоваться для создания моделируемых барьеров, таких как ГЭБ, и для изучения того, как различные вещества влияют на клетки мозга [3].

3. Модели на основе трехмерного роста клеток. Эти модели создают трехмерные структуры из клеток, что позволяет имитировать более сложные аспекты тканевой архитектуры и взаимодействий [26]. У **церебральных органоидов** есть преимущества над моделями *in vivo*: они способны более точно моделировать человеческую физиологию на клеточном уровне, при этом избегая этических, технических и биологических сложностей, присущих живым животным. Церебральные органоиды, выращенные из стволовых клеток, могут имитировать различные аспекты развития мозга, включая нейрогенез, синаптическую активность и структуру, что позволяет исследовать механизмы заболеваний, такие как нейродегенеративные расстройства, инфекции, травмы, без необходимости использования животных. Они также дают возможность контролировать условия эксперимента и использовать человеческие клетки, что повышает клиническую релевантность. Кроме того, церебральные органоиды позволяют выполнять высокоскоростные скрининги и тестировать воздействие препаратов на более точных моделях человеческого мозга, чем традиционные модели животных, что ускоряет разработки и способствует уменьшению количества животных, используемых в научных исследованиях [23].

Недавно были разработаны химерные модели, в которых органоиды мозга трансплантируют в мозг животных (мышей или нечеловеческих приматов). Эти модели позволяют преодолеть ограничения *in vitro* подходов, такие как отсутствие сосудистой сети, и обеспечивают изучение патологий в контексте живого организма. Трансплантированные органоиды выживают, интегрируются с тканями хозяина и воспроизводят аспекты человеческой нейропатологии [8].

Модели *in vitro* предоставляют ценную информацию о молекулярных и клеточных изменениях при ЧМТ, позволяя исследователям более глубоко изучать механизмы повреждений и нейропластичности, снижают этические и практические проблемы, связанные с использованием животных в исследованиях, дают возможность тестировать потенциальные лекарства и разрабатывать новые терапевтические подходы [50].

МОДЕЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ *IN SILICO*

Модели *in silico* представляют собой важный инструмент для исследования ЧМТ, способствуя симулированию биомеханических, нейрональных и физиологических процессов, связанных с травмой, без использования животных или клеточных культур. Эти вычислительные подходы позволяют не только анализировать механические воздействия на ткани мозга, но и прогнозировать долгосрочные последствия травмы, что является важным аспектом для разработки новых методов лечения и терапии.

Одна из ключевых категорий *in silico* моделей — это биомеханические модели, которые сосредоточены на анализе физических воздействий на мозг, таких как удары, падения и аварии [48]. Эти модели используют данные компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, а также метод конечных элементов, чтобы оценить распределение нагрузки, деформацию и повреждения в мозговых тканях [45]. Биомеханические модели позволяют исследовать различные сценарии травм, такие как воздействие ускорения, сжатия и давления, и прогнозировать механическую реакцию черепа и мозга, включая возможные повреждения сосудов и мягких тканей. Эти подходы полезны для разработки защитного снаряжения, такого как шлемы, а также для исследования механизмов первичной травмы.

Важное направление — нейрональные *in silico* модели, которые воспроизводят активность нейронов и нейронных сетей в ответ на травму. Эти модели, основанные на математических уравнениях, таких как уравнения Ходжкина–Хаксли или модели Ижикевича, позволяют исследовать последствия травматического повреждения аксонов, дендритов и синапсов, а также эксайтотоксичность, которая приводит к нейрональной гибели. Нейрональные модели важны для понимания изменений в нейронных цепях после травмы, а также для прогнозирования функциональных нарушений и когнитивных последствий, таких как потеря памяти или двигательные расстройства [10].

Другая ключевая категория — гемодинамические *in silico* модели, которые исследуют изменения в кровообращении и внутричерепном давлении, происходящие после травмы. Эти модели позволяют анализировать, как нарушение кровоснабжения мозга может привести к вторичным повреждениям, таким как гипоксия или ишемия [5]. Так, в одном из исследований, где изучали влияние доксициклина на гиперпроницаемость ГЭБ с использованием молекулярного моделирования *in silico*, который предсказал высокую аффинность доксициклина к металлопротеиназе-9, ключевому ферменту, разрушающему ГЭБ при ЧМТ. *In silico* подход ускорил исследования, минимизировал эксперименты на животных и поддержал разработку новых терапий для защиты ГЭБ [38].

Кроме того, *in silico* модели могут быть использованы для прогнозирования долгосрочных исходов ЧМТ с применением алгоритмов машинного обучения и искусственного интеллекта. Эти модели позволяют анализировать большие объемы данных о пациентах, включая информацию о травме, генетических факторах и образе жизни, чтобы предсказать индивидуальные исходы, такие как риск развития когнитивных и нейроповеденческих нарушений. *In silico* модели могут способствовать персонализации лечения и реабилитации, а также оптимизировать дизайн клинических испытаний, предоставляя информацию о наиболее эффективных терапевтических подходах.

В одном из исследований биомаркеры крови ЧМТ (GFAP, UCH-L1, S100B, NF-L, тау-протеин) интерпретируют через модели прогнозирования исходов. При этом использовали кинетические профили биомаркеров для оценки тяжести травмы и динамики восстановления, что может помочь предсказывать последствия ЧМТ. Учитывают индивидуальные факторы (почечная функция, объем крови, время забора проб) для персонализации диагностики и лечения. Модели повышают точность прогнозов, оптимизируя выбор времени взятия проб и оценку биомаркеров [4].

Преимущества *in silico* моделей заключаются в их способности анализировать сложные биологические и биомеханические процессы без необходимости проведения экспериментов на животных, что значительно снижает этические и финансовые затраты. Эти модели также обеспечивают гибкость, позволяя моделировать различные условия травмы и ее последствия. Важно отметить, что *in silico* подходы обладают высокой детализацией, что дает возможность получать информацию о процессах, которые трудно измерить в реальных экспериментах, и использовать их для прогнозирования исходов травм и разработки новых методов лечения.

Однако, несмотря на все преимущества, данные модели имеют и ограничения. Они зависят от точности входных данных, а их упрощение реальности может не учитывать всю сложность биологических процессов, происходящих в мозге. Кроме того, результаты *in silico* моделей требуют подтверждения в экспериментах, так как на данный момент они не могут полностью воспроизвести всю сложность биологических систем. Стоит также отметить, что индивидуальные особенности пациентов, такие как генетические вариации, могут быть трудно учтены в стандартных *in silico* моделях, что ограничивает их универсальность.

Данные модели служат важным и мощным инструментом для изучения ЧМТ. Их использование в сочетании с *in vitro* и *in vivo* подходами позволяет ускорить научный прогресс в области нейробиологии травм, разрабатывать новые методы лечения и прогнозировать исходы травм. В дальнейшем необходимо продолжать улучшать точность и универсальность *in silico* моделей, что откроет новые возможности для лечения и реабилитации пациентов, пострадавших от ЧМТ.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15649-61

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доклинические модели играют ключевую роль в исследовании механизмов травматического повреждения ГМ и понимании их развития после ЧМТ. Эти модели позволяют углубленно изучить патологические процессы и оценить влияние различных типов травм, таких как легкая, средняя и тяжелая, на мозг. Для разработки эффективных методов диагностики и лечения необходимо создать модели, отражающие клинически значимые типы травм и их последствия. Важно, чтобы модели были воспроизводимы и соответствовали клиническим результатам.

Кроме того, для успешного терапевтического вмешательства в доклинических моделях нужно учитывать несколько аспектов: разработать модели с клинической значимостью; обеспечить воспроизводимость одобренных моделей; идентифицировать специфические биомаркеры на доклиническом этапе и направить исследования на эти биомаркеры. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы выяснить влияние возраста, пола и вида на результаты.

Каждый из существующих подходов моделирования ЧМТ играет важную роль в комплексном исследовании травматического повреждения ГМ. Эффективное сочетание моделей с использованием преимуществ каждой из них открывает новые возможности для разработки инновационных терапий и улучшения клинических исходов. Таким образом, дальнейшее развитие этих моделей и их синергия служат ключевыми факторами для улучшения прогноза и лечения пациентов с ЧМТ, а также для продвижения фундаментальных исследований в этой области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лихтерман Л.Б. Классификация черепно-мозговой травмы. Часть II. Современные принципы классификации ЧМТ // Судебная медицина. 2015. Т. 1, № 3. С. 37–48. EDN: YHMUBF

2. Alshareef A., Giudice S.J., Forman J., et al. Biomechanics of the human brain during dynamic rotation of the head // J Neurotrauma. 2020. Vol. 37, N 13. P. 1546–1555. doi: 10.1089/neu.2019.6847

3. Amirifar L., Shamloo A., Nasiri R., et al. Brain-on-a-chip: Recent advances in design and techniques for microfluidic models of the brain in health and disease // Biomaterials. 2022. Vol. 285. ID 121531. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121531

4. Azizi S., Hier D.B., Allen B., et al. A kinetic model for blood biomarker levels after mild traumatic brain injury // Front Neurol. 2021. Vol. 12. ID 668606. doi: 10.3389/fneur.2021.668606

5. Baird A., Oelsner L., Fisher C., et al. A multiscale computational model of angiogenesis after traumatic brain injury, investigating the role location plays in volumetric recovery // Math Biosci Eng. 2021. Vol. 18, N 4. P. 3227–3257. doi: 10.3934/mbe.2021161

6. Bayly P.V., Cohen T.S., Leister E.P., et al. Deformation of the human brain induced by mild acceleration // J Neurotrauma. 2005. Vol. 22, N 8. P. 845–856. doi: 10.1089/neu.2005.22.845

7. Beitchman J.A., Lifshitz J., Harris N.G., et al. Spatial distribution of neuropathology and neuroinflammation elucidate the biomechanics of fluid percussion injury // Neurotrauma Rep. 2021. Vol. 2, N 1. P. 59–75. doi: 10.1089/neur.2020.0046

8. Bellotti C., Samudyata S., Thams S., et al. Organoids and chimeras: the hopeful fusion transforming traumatic brain injury research // Acta Neuropathol Commun. 2024. Vol. 12, N 1. ID 141. doi: 10.1186/s40478-024-01845-5

9. Cernak I. Animal models of head trauma // NeuroRx. 2005. Vol. 2, N 3. P. 410–422. doi: 10.1602/neurorx.2.3.410

10. Chapman D.P., Vicini S., Burns M.P., Evans R. Single neuron modeling identifies potassium channel modulation as potential target for repetitive head impacts // Neuroinformatics. 2023. Vol. 21, N 3. P. 501–516. doi: 10.1007/s12021-023-09633-7

11. Chen Y., Constantini S., Trembover V., et al. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficit // J Neurotrauma. 1996. Vol. 13, N 10. P. 557–568. doi: 10.1089/neu.1996.13.557

12. Donat C.K., Yanez Lopez M., Sastre M., et al. From biomechanics to pathology: predicting axonal injury from patterns of strain after traumatic brain injury // Brain. 2021. Vol. 144, N 1. P. 70–91. doi: 10.1093/brain/awaa336

13. Feeney D.M., Boyeson M.G., Linn R.T., et al. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat // Brain Res. 1981. Vol. 211, N 1. P. 67–77. doi: 10.1016/0006-8993(81)90067-6

14. Fitzgerald J., Houle S., Cotter C., et al. Lateral fluid percussion injury causes sex-specific deficits in anterograde but not retro-

grade memory // Front Behav Neurosci. 2022. Vol. 16. ID 806598. doi: 10.3389/fnbeh.2022.806598
15. Galgano M., Russel T., McGillis S., et al. A review of traumatic brain injury animal models: are we lacking adequate models replicating chronic traumatic encephalopathy // J Neurol Neurobiol. 2015. Vol. 2, N 1. ID 2379-7150.117. doi: 10.16966/2379-7150.117
16. Gennarelli T.A. Animate models of human head injury // J Neurotrauma. 1994. Vol. 11, N 4. P. 357–368. doi: 10.1089/neu.1994.11.357
17. Goldstein L.E., Fisher A.M., Tagge C.A., et al. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model // Sci Transl Med. 2012. Vol. 4, N 134. ID 134ra60-134ra60. doi: 10.1126/scitranslmed.3003716
18. Greenwald R.M., Gwin J.T., Chu J.J., Crisco J.J. Head impact severity measures for evaluating mild traumatic brain injury risk exposure // Neurosurgery. 2008. Vol. 62, N 4. P. 789–798. doi: 10.1227/01.neu.0000318162.67472.ad
19. Harris J.P., Mietus C.J., Browne K.D., et al. Neuronal somatic plasmalemmal permeability and dendritic beading caused by head rotational traumatic brain injury in pigs — an exploratory study // Front Cell Neurosci. 2023. Vol. 17. ID 1055455. doi: 10.3389/fncel.2023.1055455
20. Johnson V.E., Meaney D.F., Cullen D.C., Smith D.H. Animal models of traumatic brain injury. В кн.: Handbook of clinical neurology. Vol. 127 / J. Grafman, A.M. Salazar, editors. Elsevier, 2015. P. 115–128. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00008-8
21. Kayabaş M. Experimental traumatic brain injury models in rats: Experimental traumatic brain injury // Rats. 2023. Vol. 1, N 1. P. 15–19.
22. Kiening K.L., van Landeghem F.K.H., Shreiber S., et al. Decreased hemispheric Aquaporin-4 is linked to evolving brain edema following controlled cortical impact injury in rats // Neurosci Lett. 2002. Vol. 324, N 2. P. 105–108. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00180-5
23. Kim J.-T., Song K., Han S.W., et al. Modeling of the brain-lung axis using organoids in traumatic brain injury: an updated review // Cell Biosci. 2024. Vol. 14, N 1. ID 83. doi: 10.1186/s13578-024-01252-2
24. Kumaria A. *In vitro* models as a platform to investigate traumatic brain injury // Altern Lab Anim. 2017. Vol. 45, N 4. P. 201–211. doi: 10.1177/026119291704500405
25. Langenderfer M., Williams K., Douglas A., et al. An evaluation of measured and predicted air blast parameters from partially confined blast waves // Shock Waves. 2021. Vol. 31. P. 175–192. doi: 10.1007/s00193-021-00993-0
26. Liaudanskaya V., Fiore N.J., Zhang Y., et al. Mitochondria dysregulation contributes to secondary neurodegeneration progression post-contusion injury in human 3D *in vitro* triculture brain tissue model // Cell Death Dis. 2023. Vol. 14, N 8. ID 496. doi: 10.1038/s41419-023-05980-0
27. Lighthall J.W. Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model // J Neurotrauma. 1988. Vol. 5, N 1. P. 1–15. doi: 10.1089/neu.1988.5.1
28. Liu N., Li Y., Jiang Y., et al. Establishment and application of a novel *in vitro* model of microglial activation in traumatic brain injury // J Neuroscience. 2023. Vol. 43, N 2. P. 319–332. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1539-22.2022
29. Long Y., Zou L., Liu H., et al. Altered expression of randomly selected genes in mouse hippocampus after traumatic brain injury // J Neurosci Res. 2003. Vol. 71, N 5. P. 710–720. doi: 10.1002/jnr.10524
30. Ma X., Aravind A., Pfister B.J., et al. Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity // Mol Neurobiol. 2019. Vol. 56. P. 5332–5345. doi: 10.1007/s12035-018-1454-5
31. Marmarou A., Abd-Elfattah Foda A., van den Brink W., et al. A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics // J Neurosurg. 1994. Vol. 80, N 2. P. 291–300. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0291
32. McAteer K.M., Turner R.J., Corrigan F. Animal models of chronic traumatic encephalopathy // Concussion. 2017. Vol. 2, N 2. ID CNC32. doi: 10.2217/cnc-2016-0031
33. Morales D.M., Marklund N., Lebold D., et al. Experimental models of traumatic brain injury: do we really need to build a better mousetrap? // Neuroscience. 2005. Vol. 136, N 4. P. 971–989. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.030
34. Namjoshi D.R., Good C., Cheng W.H., et al. Towards clinical management of traumatic brain injury: a review of models and mechanisms from a biomechanical perspective // Dis Models Mech. 2013. Vol. 6, N 6. P. 1325–1338. doi: 10.1242/dmm.011320
35. Navarro V.M., Boehme N., Wasserman E.A., Harper M.M. Enhanced attention in rats following blast-induced traumatic brain injury // Heliyon. 2024. Vol. 10, N 4. ID e25661. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25661
36. Ommaya A.K., Yarnell P., Hirsch A.E., Harris E.H. Scaling of experimental data on cerebral concussion in sub-human primates to concussion threshold for man. В кн.: 11th Stapp Car Crash Conference. Vol. 6. 1967. doi: 10.4271/670906
37. Risling M., Davidsson J. Experimental animal models for studies on the mechanisms of blast-induced neurotrauma // Front Neurol. 2012. Vol. 3. ID 30. doi: 10.3389/fneur.2012.00030
38. Robinson B.D., Isbell C.L., Melge A.R., et al. Doxycycline prevents blood–brain barrier dysfunction and microvascular hyperpermeability after traumatic brain injury // Sci Rep. 2022. Vol. 12, N 1. ID 5415. doi: 10.1038/s41598-022-09394-4
39. Salvador E., Burek M., Förster C.Y. Stretch and/or oxygen glucose deprivation (OGD) in an *in vitro* traumatic brain injury (TBI) model induces calcium alteration and inflammatory cascade // Front Cell Neurosci. 2015. Vol. 9. ID 323. doi: 10.3389/fncel.2015.00323
40. Shapira Y., Shohami E., Sidi A., et al. Experimental closed head injury in rats: mechanical, pathophysiologic, and neurologic properties // Crit Care Med. 1988. Vol. 16, N 3. P. 258–265. doi: 10.1097/00003246-198803000-00010
41. Shrirao A.B., Kung F.H., Omelchenko A., et al. Microfluidic platforms for the study of neuronal injury *in vitro* // Biotechnol Bioeng. 2018. Vol. 115, N 4. P. 815–830. doi: 10.1002/bit.26519
42. Smith D.H., Chen X.-H., Xu B.-N., et al. Characterization of diffuse axonal pathology and selective hippocampal damage following inertial brain trauma in the pig // J Neuropathol Exp Neurol. 1997. Vol. 56, N 7. P. 822–834. doi: 10.1097/00005072-199756070-00009
43. Umfress A., Chakraborti A., Sudarsana Devi S.P., et al. Cdk5 mediates rotational force-induced brain injury // Sci Rep. 2023. Vol. 13, N 1. ID 3394. doi: 10.1038/s41598-023-29322-4
44. Viano D.C., Hamberger A., Bolouri H., Säljö A. Evaluation of three animal models for concussion and serious brain injury // Ann Biomed Eng. 2012. Vol. 40. P. 213–226. doi: 10.1007/s10439-011-0386-2
45. Wang S., Eckstein K.N., Guertler C.A., et al. Post-mortem changes of anisotropic mechanical properties in the porcine brain assessed by MR elastography // Brain Multiphys. 2024. Vol. 6. ID 100091. doi: 10.1016/j.brain.2024.100091

46. Witcher K.G., Dziadis J.E., Bray C.E., et al. Comparison between midline and lateral fluid percussion injury in mice reveals prolonged but divergent cortical neuroinflammation // Brain Res. 2020. Vol. 1746. ID 146987. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146987
47. Wojnarowicz M.W., Fisher A.M., Minaeva O., Goldstein L.E. Considerations for experimental animal models of concussion, traumatic brain injury, and chronic traumatic encephalopathy — these matters matter // Front Neurol. 2017. Vol. 8. ID 240. doi: 10.3389/fneur.2017.00240
48. Wu T., Rifkin J.A., Rayfield A., et al. An interdisciplinary computational model for predicting traumatic brain injury: Linking biomechanics and functional neural networks // NeuroImage. 2022. Vol. 251. ID 119002. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119002
49. Youn D.H., Jung H., Tran N.M., et al. The therapeutic role of nanoparticle shape in traumatic brain injury: an *in vitro* comparative study // J Korean Neurosurg Soc. 2022. Vol. 65, N 2. P. 196–203. doi: 10.3340/jkns.2021.0185
50. Zhao Q., Zhang J., Li H., et al. Models of traumatic brain injury-highlights and drawbacks // Front Neurol. 2023. Vol. 14. ID 1151660. doi: 10.3389/fneur.2023.1151660

REFERENCE

1. Lichterman LB. Classification of cranial trauma. *Russian journal of forensic medicine*. 2015;1(3):37–48. EDN: YHMUBF
2. Alshareef A, Giudice SJ, Forman J, et al. Biomechanics of the human brain during dynamic rotation of the head. *J Neurotrauma*. 2020;37(13):1546–1555. doi: 10.1089/neu.2019.6847
3. Amirifar L, Shamloo A, Nasiri R, et al. Brain-on-a-chip: Recent advances in design and techniques for microfluidic models of the brain in health and disease. *Biomaterials*. 2022;285:121531. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121531
4. Azizi S, Hier DB, Allen B, et al. A kinetic model for blood biomarker levels after mild traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2021;12:668606. doi: 10.3389/fneur.2021.668606
5. Baird A, Oelsner L, Fisher C, et al. A multiscale computational model of angiogenesis after traumatic brain injury, investigating the role location plays in volumetric recovery. *Math Biosci Eng*. 2021;18(4):3227–3257. doi: 10.3934/mbe.2021161
6. Bayly PV, Cohen TS, Leister EP, et al. Deformation of the human brain induced by mild acceleration. *J Neurotrauma*. 2005;22(8): 845–856. doi: 10.1089/neu.2005.22.845
7. Beitchman JA, Lifshitz J, Harris NG, et al. Spatial distribution of neuropathology and neuroinflammation elucidate the biomechanics of fluid percussion injury. *Neurotrauma Rep*. 2021;2(1):59–75. doi: 10.1089/neur.2020.0046
8. Bellotti C, Samudyata S, Thams S, et al. Organoids and chimeras: the hopeful fusion transforming traumatic brain injury research. *Acta Neuropathol Commun*. 2024;12(1):141. doi: 10.1186/s40478-024-01845-5
9. Cernak I. Animal models of head trauma. *NeuroRx*. 2005;2(3):410–422. doi: 10.1602/neurorx.2.3.410
10. Chapman DP, Vicini S, Burns MP, Evans R. Single neuron modeling identifies potassium channel modulation as potential target for repetitive head impacts. *Neuroinformatics*. 2023;21(3):501–516. doi: 10.1007/s12021-023-09633-7
11. Chen Y, Constantini S, Trembover V, et al. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficit. *J Neurotrauma*. 1996;13(10):557–568. doi: 10.1089/neu.1996.13.557
12. Donat CK, Yanez Lopez M, Sastre M, et al. From biomechanics to pathology: predicting axonal injury from patterns of strain after traumatic brain injury. *Brain*. 2021;144(1):70–91. doi: 10.1093/brain/awaa336
13. Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, et al. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res*. 1981;211(1):67–77. doi: 10.1016/0006-8993(81)90067-6
14. Fitzgerald J, Houle S, Cotter C, et al. Lateral fluid percussion injury causes sex-specific deficits in anterograde but not retrograde memory. *Front Behav Neurosci*. 2022;16:806598. doi: 10.3389/fnbeh.2022.806598
15. Galgano M, Russel T, McGillis S, et al. A review of traumatic brain injury animal models: are we lacking adequate models replicating chronic traumatic encephalopathy. *J Neurol Neurobiol*. 2015;2(1):2379–7150.117. doi: 10.16966/2379-7150.117
16. Gennarelli TA. Animate models of human head injury. *J Neurotrauma*. 1994;11(4):357–368. doi: 10.1089/neu.1994.11.357
17. Goldstein LE, Fisher AM, Tagge CA, et al. Chronic traumatic encephalopathy in blast-exposed military veterans and a blast neurotrauma mouse model. *Sci Transl Med*. 2012;4(134): 134ra60–134ra60. doi: 10.1126/scitranslmed.3003716
18. Greenwald RM, Gwin JT, Chu JJ, Crisco JJ. Head impact severity measures for evaluating mild traumatic brain injury risk exposure. *Neurosurgery*. 2008;62(4):789–798. doi: 10.1227/01.neu.0000318162.67472.ad
19. Harris JP, Mietus CJ, Browne KD, et al. Neuronal somatic plasmalemmal permeability and dendritic beading caused by head rotational traumatic brain injury in pigs — an exploratory study. *Front Cell Neurosci*. 2023;17:1055455. doi: 10.3389/fncel.2023.1055455
20. Johnson VE, Meaney DF, Cullen DC, Smith DH. Animal models of traumatic brain injury. In: Grafman J, Salazar AM, editors. *Handbook of clinical neurology. Vol. 127*. Elsevier, 2015. P. 115–128. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00008-8
21. Kayabaş M. Experimental traumatic brain injury models in rats: Experimental traumatic brain injury. *Rats*. 2023;1(1):15–19.
22. Kiening KL, van Landeghem FKH, Shreiber S, et al. Decreased hemispheric Aquaporin-4 is linked to evolving brain edema following controlled cortical impact injury in rats. *Neurosci Lett*. 2002;324(20):105–108. doi: 10.1016/S0304-3940(02)00180-5
23. Kim J-T, Song K, Han SW, et al. Modeling of the brain-lung axis using organoids in traumatic brain injury: an updated review. *Cell Biosci*. 2024;14(1):83. doi: 10.1186/s13578-024-01252-2
24. Kumaria A. *In vitro* models as a platform to investigate traumatic brain injury. *Altern Lab Anim*. 2017;45(4):201–211. doi: 10.1177/026119291704500405
25. Langenderfer M, Williams K, Douglas A, et al. An evaluation of measured and predicted air blast parameters from partially confined blast waves. *Shock Waves*. 2021;31:175–192. doi: 10.1007/s00193-021-00993-0
26. Liaudanskaya V, Fiore NJ, Zhang Y, et al. Mitochondria dysregulation contributes to secondary neurodegeneration progression post-

contusion injury in human 3D *in vitro* triculture brain tissue model. *Cell Death Dis*. 2023;14(8):496. doi: 10.1038/s41419-023-05980-0

27. Lighthall JW. Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model. *J Neurotrauma*. 1988;5(1):1–15. doi: 10.1089/neu.1988.5.1

28. Liu N, Li Y, Jiang Y, et al. Establishment and application of a novel *in vitro* model of microglial activation in traumatic brain injury. *J Neuroscience*. 2023;43(2):319–332. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1539-22.2022

29. Long Y, Zou L, Liu H, et al. Altered expression of randomly selected genes in mouse hippocampus after traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2003;71(5):710–720. doi: 10.1002/jnr.10524

30. Ma X, Aravind A, Pfister BJ, et al. Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity. *Mol Neurobiol*. 2019;56:5332–5345. doi: 10.1007/s12035-018-1454-5

31. Marmarou A, Abd-Elfattah Foda A, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg*. 1994;80(2):291–300. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0291

32. McAteer KM, Turner RJ, Corrigan F. Animal models of chronic traumatic encephalopathy. *Concussion*. 2017;2(2):CNC32. doi: 10.2217/cnc-2016-0031

33. Morales DM, Marklund N, Lebold D, et al. Experimental models of traumatic brain injury: do we really need to build a better mousetrap? *Neuroscience*. 2005;136(4):971–989. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.030

34. Namjoshi DR, Good C, Cheng WH, et al. Towards clinical management of traumatic brain injury: a review of models and mechanisms from a biomechanical perspective. *Dis Models Mech*. 2013;6(6):1325–1338. doi: 10.1242/dmm.011320

35. Navarro VM, Boehme N, Wasserman EA, Harper MM. Enhanced attention in rats following blast-induced traumatic brain injury. *Heliyon*. 2024;10(4):e25661. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25661

36. Ommaya AK, Yarnell P, Hirsch AE, Harris EH. Scaling of experimental data on cerebral concussion in sub-human primates to concussion threshold for man. In: *11th Stapp Car Crash Conference.* Vol. 6. 1967. doi: 10.4271/670906

37. Risling M, Davidsson J. Experimental animal models for studies on the mechanisms of blast-induced neurotrauma. *Front Neurol*. 2012;3:30. doi: 10.3389/fneur.2012.00030

38. Robinson BD, Isbell CL, Melge AR, et al. Doxycycline prevents blood–brain barrier dysfunction and microvascular hyperpermeability after traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2022;12(1):5415. doi: 10.1038/s41598-022-09394-4

39. Salvador E, Burek M, Förster CY. Stretch and/or oxygen glucose deprivation (OGD) in an *in vitro* traumatic brain injury (TBI) model induces calcium alteration and inflammatory cascade. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:323. doi: 10.3389/fncel.2015.00323

40. Shapira Y, Shohami E, Sidi A, et al. Experimental closed head injury in rats: mechanical, pathophysiologic, and neurologic properties. *Crit Care Med*. 1988;16(3):258–265. doi: 10.1097/00003246-198803000-00010

41. Shrirao AB, Kung FH, Omelchenko A, et al. Microfluidic platforms for the study of neuronal injury *in vitro*. *Biotechnol Bioeng*. 2018;115(4):815–830. doi: 10.1002/bit.26519

42. Smith DH, Chen X-H, Xu B-N, et al. Characterization of diffuse axonal pathology and selective hippocampal damage following inertial brain trauma in the pig. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56(7):822–834. doi: 10.1097/00005072-199756070-00009

43. Umfress A, Chakraborti A, Sudarsana Devi SP, et al. Cdk5 mediates rotational force-induced brain injury. *Sci Rep*. 2023;13(1):3394. doi: 10.1038/s41598-023-29322-4

44. Viano DC, Hamberger A, Bolouri H, Säljö A. Evaluation of three animal models for concussion and serious brain injury. *Ann Biomed Eng*. 2012;40:213–226. doi: 10.1007/s10439-011-0386-2

45. Wang S, Eckstein KN, Guertler CA, et al. Post-mortem changes of anisotropic mechanical properties in the porcine brain assessed by MR elastography. *Brain Multiphys*. 2024;6:100091. doi: 10.1016/j.brain.2024.100091

46. Witcher KG, Dziadis JE, Bray CE, et al. Comparison between midline and lateral fluid percussion injury in mice reveals prolonged but divergent cortical neuroinflammation. *Brain Res*. 2020;1746:146987. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146987

47. Wojnarowicz MW, Fisher AM, Minaeva O, Goldstein LE. Considerations for experimental animal models of concussion, traumatic brain injury, and chronic traumatic encephalopathy — these matters matter. *Front Neurol*. 2017;8:240. doi: 10.3389/fneur.2017.00240

48. Wu T, Rifkin JA, Rayfield A, et al. An interdisciplinary computational model for predicting traumatic brain injury: Linking biomechanics and functional neural networks. *NeuroImage*. 2022;251:119002. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119002

49. Youn DH, Jung H, Tran NM, et al. The therapeutic role of nanoparticle shape in traumatic brain injury: an *in vitro* comparative study. *J Korean Neurosurg Soc*. 2022;65(2):196–203. doi: 10.3340/jkns.2021.0185

50. Zhao Q, Zhang J, Li H, et al. Models of traumatic brain injury-highlights and drawbacks. *Front Neurol*. 2023;14:1151660. doi: 10.3389/fneur.2023.1151660

ОБ АВТОРАХ

***Анна Алексеевна Прохорычева,** аспирант,
НИЦ «Курчатовский институт»; адрес: Россия, 123182,
Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1;
ORCID: 0009-0001-5226-0803; eLibrary SPIN: 5543-4462;
e-mail: Prokhorycheva_AA@nrcki.ru

Александр Игоревич Будько, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0009-0007-3354-1646;
eLibrary SPIN: 2623-4530; e-mail: Budko_AI@nrcki.ru

AUTHORS' INFO

***Anna A. Prokhorycheva,** Postgraduate Student,
NRC "Kurchatov Institute";
address: 1 Akademika Kurchatova square, Moscow, 123182, Russia;
ORCID: 0009-0001-5226-0803; eLibrary SPIN: 5543-4462;
e-mail: Prokhorycheva_AA@nrcki.ru

Alexander I. Budko, Postgraduate Student,
NRC "Kurchatov Institute"; ORCID: 0009-0007-3354-1646;
eLibrary SPIN: 2623-4530; e-mail: Budko_AI@nrcki.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Ольга Михайловна Игнатова, лаборант-исследователь, НИЦ "Курчатовский институт", Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-2763-3935; eLibrary SPIN: 9352-3233; e-mail: Ignatova_OM@nrcki.ru

Юлия Ивановна Вечерская, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0009-0000-2489-4588; e-mail: Vecherskaya_YI@nrcki.ru

Станислав Александрович Фокин, канд. мед. наук, руководитель Курчатовского комплекса медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт», Сочи, Россия; e-mail: Fokin_SA@nrcki.ru

Мария Александровна Пахомова, ст. научн. сотрудник, Научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой паталогической физиологии с курсом иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Александр Петрович Трашков, канд. мед. наук, доцент, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: Trashkov_AP@nrcki.ru

AUTHORS' INFO

Olga M. Ignatova, Research Laboratory Asistant, NRC “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-2763-3935; eLibrary SPIN: 9352-3233; e-mail: Ignatova_OM@nrcki.ru

Yulia I. Vecherskaya, PhD student, NRC “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia; ORCID ID: 0009-0000-2489-4588; e-mail: Vecherskaya_YI@nrcki.ru

Stanislav A. Fokin, MD, PhD, Director of the Kurchatov Complex of Medical Primatology, NRC "Kurchatov Institute", Sochi, Russia; e-mail: Fokin_SA@nrcki.ru

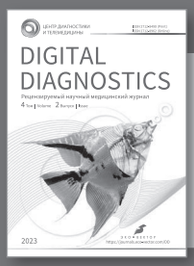
Mariya A. Pahomova, Senior Research Associate, Research Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

Andrey G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunology, Saint Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLybrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Alexander P. Trashkov, MD, PhD, Associate Professor, NRC “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: Trashkov_AP@nrcki.ru

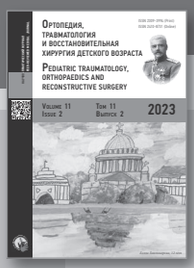
ЭКО • ВЕКТОР

Портал научных журналов



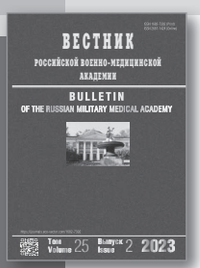
Портал создан для размещения научных журналов в сети Интернет и как система электронного документооборота для редакций на профессиональной многоязычной редакционно-издательской платформе EVESYST

https://journals.eco-vector.com



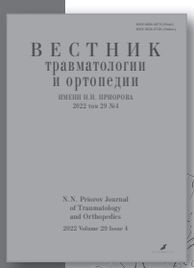


- Редакционно-издательская система дает пользователю неограниченные возможности модификации внешнего вида и функционала сайта научного журнала.
- Гибкая система электронного документооборота, настраиваемая под особенности каждого журнала/издателя.
- Система приема статей от авторов онлайн, совмещенная с системой электронного документооборота редакции.
- Поддержка различных вариантов распространения журнала: открытый доступ, отсроченный открытый доступ и подписной режим с модулем управления подпиской, гибридный доступ.
- Система рекомендована Google Scholar для наилучшей индексации публикуемого контента.
- Система поддерживается и разрабатывается международным сообществом, включая крупные вузы, IT-корпорации, исследовательские институты и библиотеки.
- Система многоязычна и позволяет публиковать контент на 30 языках.



Наши инновации платформы

- Все сервисы от Crossref: DOI, Cited-By, CrossMark, FundRef, CrossCheck (SimilarityCheck).
- Публикация статей в режиме Online First.
- Проверка оригинальности рукописей через Антиплагиат и iThenticate.
- Публикация полных текстов статей в PDF, HTML, XML JATS.
- Интеграция с базами данных: НЭБ/eLibrary.ru, EBSCO, DOAJ, SCOPUS, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, PubMed и PubMed Central, CNKI, DataCite, mEDRA, ResearchBib.
- Альтметрики и постатейная статистика от Dimensions, PlumX, Crossref Cited-By, Altmetrics.
- Модули онлайн-оплаты редакционных услуг и подписки на контент.





DOI: https://doi.org/10.17816/PED15663-71

Глимфатическая система: методы изучения, роль при нейродегенеративных заболеваниях и новообразованиях головного мозга

А.И. Будько[1], А.А. Прохорычева[1], О.М. Игнатова[1], Ю.И. Вечерская[1], С.А. Фокин[1], М.А. Пахомова[2], А.Г. Васильев[2], А.П. Трашков[1]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Глимфатическая система была обнаружена и описана в 2012 г. *in vivo* на мышах при помощи метода двухфотонной микроскопии. При дальнейшем изучении глимфатическая система была выявлена у людей методом магнитно-резонансной томографии. Данная система получила свое название на основании участия глиальных клеток «gl» и ее сходной функции с «лимфатической системой». Она представляет собой периваскулярный путь, проходящий через весь мозг, управляемый аквапорином-4 на концах астроцитов, который может осуществлять доставку веществ в паренхиму мозга через периартериальный путь притока спинномозговой жидкости и удалять продукты метаболизма через перивенозные пути клиренса. На сегодняшний день нарушения в работе глимфатической системы рассматривают как фактор риска развития возрастных изменений головного мозга, нейроваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, а также нарушений восстановления после травм головного мозга. Много работ освещали связь между дисфункцией глимфатической системы и нейродегенерацией, связанной с черепно-мозговой травмой. Часть работ посвящена роли глимфатической системы в развитии перитуморального отека при новообразованиях головного мозга. Однако пока что недостаточно данных о роли глимфатической системы в локализации первичных и вторичных новообразований головного мозга. Данный обзор обобщает все результаты, полученные и опубликованные научным сообществом, относительно состава глимфатической системы, а также существующим на данный момент способам ее визуализации и роли при злокачественных новообразованиях головного мозга.

Ключевые слова: глимфатическая система; магнитно-резонансная томография; злокачественные новообразования головного мозга; глиомы; аквапорин-4.

Как цитировать

Будько А.И., Прохорычева А.А., Игнатова О.М., Вечерская Ю.И., Фокин С.А., Пахомова М.А., Васильев А.Г., Трашков А.П. Глимфатическая система: методы изучения, роль при нейродегенеративных заболеваниях и новообразованиях головного мозга // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 63–71. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15663-71

Рукопись получена: 10.10.2024 **Рукопись одобрена:** 18.11.2024 **Опубликована online:** 30.12.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15663-71

The glymphatic system: methods of study, role in neurodegenerative diseases and brain tumors

Alexander I. Budko[1], Anna A. Prohorycheva[1], Olga M. Ignatova[1], Yulia I. Vecherskaya[1], Stanislav A. Fokin[1], Mariya A. Pakhomova[2], Andrey G. Vasiliev[2], Alexander P. Trashkov[1]

[1] National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The glymphatic system is a newly discovered macroscopic system for the excretion of soluble proteins and metabolites of the central nervous system, first described *in vivo* in 2012. It is formed by aquaporin-4 proteins in the legs of astroglial cells and uses a system of perivascular tunnels. From the first description to the present day, many extensive studies of the glymphatic system have been conducted, but there are still many unresolved issues. Most of the work described the composition of the glymphatic system, and recently, the genetic apparatuses responsible for the functioning of functional units responsible for the stable functioning of the system have also been actively studied. To date, disorders in the work of the glymphatic system are considered as a risk factor for the development of age-related brain changes, neurovascular and neurodegenerative diseases, as well as impaired recovery from injuries to the brain. Many studies have highlighted the relationship between glymphatic system dysfunction and neurodegeneration associated with traumatic brain injury. There is also a part of the work devoted to the role of glymphatic system in the development of peritumoral edema in tumors of brain. However, so far, there is insufficient data on the role of glymphatic system in the localization of primary and secondary brain tumors. The purpose of this review is to summarize the currently available results in the scientific community on the composition of glymphatic system, its visualization methods, and its role both in the normal state of the body and in pathological processes: traumatic brain injuries, neurodegenerative diseases and malignant neoplasms of the brain.

Keywords: glymphatic system; magnetic resonance imaging; malignant brain tumors; gliomas; aquaporin-4.

To cite this article

Budko AI, Prohorycheva AA, Ignatova OM, Vecherskaya Yul, Fokin SA, Pakhomova MA, Vasiliev AG, Trashkov AP. The glymphatic system: methods of study, role in neurodegenerative diseases and brain tumors. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(6):63–71. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15663-71

Received: 10.10.2024 **Accepted:** 18.11.2024 **Published online:** 30.12.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ГЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Впервые глимфатическая система (ГС) была обнаружена и описана в 2012 г. *in vivo* на мышах при помощи метода двухфотонной микроскопии. При дальнейшем изучении ГС была выявлена у людей методом магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Данная система получила свое название на основании участия глиальных клеток «gl» и ее сходной функции с «лимфатической системой» [8, 26]. Она представляет собой периваскулярный путь, проходящий через весь мозг, управляемый аквапорином-4 на концах астроцитов, который может осуществлять доставку веществ в паренхиму мозга через периартериальный путь притока спинномозговой жидкости (СМЖ) и удалять продукты метаболизма через перивенозные пути клиренса [13]. ГС мозга выполняет несколько важных физиологических функций, включая дренаж интерстициальной жидкости (ИСЖ) из паренхиматозной части мозга в близлежащие лимфатические узлы, обеспечивающий взаимодействие с иммунной системой, которая регулирует и контролирует реакцию мозга на нейровоспаление [9], транспорт липидов через гематоэнцефалический барьер, способствуя передаче глиальных сигналов [33], транспорт аполипопротеина Е, что особенно важно, в синаптической пластичности [3], а также транспорт глюкозы и других жизненно важных питательных веществ, которые необходимы для метаболизма астроцитов и нейронов [34].

Чтобы визуализировать циркуляцию СМЖ через интерстициальное пространство мозга, в 2012 г. Джеффри Дж. Илифф и соавт. [15] применили методы двухфотонной визуализации *in vivo* и методы иммунофлуоресценции, предварительно введя флуоресцентные индикаторы с разной молекулярной массой в большую цистерну анестезированных мышей. Было установлено, что СМЖ проникала в паренхиму головного мозга вдоль периваскулярного пространства и быстро обменивалась с ИСЖ, а в дальнейшем сформированная смесь СМЖ и ИСЖ очищалась по перивенозным дренажным путям.

ГС состоит из пяти основных функциональных компонентов, каждый из которых обеспечивает перемещение СМЖ и ИСЖ [30]. **Первый** — это продукция СМЖ эпителиальными клетками сосудистого сплетения желудочков головного мозга и циркуляции СМЖ в субарахноидальном пространстве. **Второй** — периартериальный приток СМЖ в паренхиму головного мозга, что означает ее поступление в периартериальные пространства, окружающие артерии, и проникновение глубоко в ткань головного мозга. Артериальная пульсация, вызванная гладкомышечными клетками, усиливает движение СМЖ внутрь периартериального пространства [22]. Обмен СМЖ и ИСЖ — это **третий** компонент данной системы, происходящий в интерстициальном пространстве паренхимы головного мозга. **Четвертый** компонент — глимфатический отток, который состоит из дренирования ИСЖ в перивенозные пространства. Менингеальные лимфатические сосуды — это **пятый** компонент ГС, они принимают участие в окончательном выделении метоболитов из головного мозга [27].

Нарушения в работе ГС неотъемлемо связаны с целым рядом заболеваний, таких как инсульт, болезнь Альцгеймера, деменция и черепно-мозговая травма (ЧМТ).

После инсульта возникает отек тканей, рассматриваемый как «глимфедема» — скопление жидкости в лимфатической системе. Потеря кровотока в головном мозге инициирует распространяющуюся ишемию. При ишемии происходит вазоконстрикция и расширение периваскулярного пространства. Быстрый приток СМЖ по расширенным периваскулярным пространствам служит причиной отека и, вероятно, способствует последующему вторичному повреждению [18]. T. Gaberel и соавт. [12] использовали МРТ с контрастным усилением, чтобы наблюдать изменения в рефлюксе глимфатической системы в четырех типах мышиных моделей инсульта, включая субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, перевязку сонной артерии и эмболический ишемический инсульт. Они обнаружили, что перфузия глимфатической системы сильно снижена в модели субарахноидального кровоизлияния. У мышей с эмболическим ишемическим инсультом перфузия ипсилатеральной глимфатической системы нарушается через 3 ч после операции. Перфузия глимфатической системы возвращается к норме, когда средняя мозговая артерия репермеабилизируется (также называемая «спонтанной артериальной реканализацией») через 24 ч после инсульта. Нарушение глимфатической функции, наблюдаемое при остром эмболическом ишемическом инсульте, указывает на то, что изменения проходимости мозговых артерий — это ключевой фактор регуляции перфузии глимфатической системы. Эти результаты согласуются с результатами, продемонстрировавшимими, что пульсация мозговых артерий может быть основной силой, способствующей дренажу глимфатической системы в мозге мышей [15].

В моделях ЧМТ функция ГС снижена, а выведение метаболитов нарушено на длительное время. После травмы головного мозга астроциты могут выделять несколько вазоактивных веществ, таких как изопростаны (вазоконстрикторы церебральных артериол) и эндотелин 1 (вызывает вазоконстрикцию, связанную с притоком кальция), что может привести к снижению перфузии головного мозга [17]. ЧМТ вызывает накопление белка Aβ и тау, что служит фактором риска нейродегенеративных заболеваний. Аналогично, повреждение паренхимы головного мозга мышей приводит к потере полярности распределения аквапорина-4 на концевых ножках астроцитов. В результате функция глимфатической системы снижается примерно на 60 % и сохраняется не менее 1 мес.

Рассматривая роль ГС в модели естественного старения, стоит отметить, что нарушения когнитивных функций — это одни из наиболее частых расстройств

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15663-71

пожилого и старческого возраста. В настоящее время во всем мире живут около 50 млн человек с деменцией, и прогнозируется, что к 2050 г. эта цифра утроится, что отражает быстрое старение нашего населения [16]. Учитывая нарастающее с каждым годом старение населения во всем мире, растет и распространенность когнитивных расстройств.

Болезнь Альцгеймера — наиболее распространенная причина нейродегенеративной деменции. Патогенез бронхиальной астмы связан с образованием сенильных бляшек амилоида — β (Aβ), нейрофибриллярных клубков, вызванных аномальным накоплением тау-белка, и деполяризацией аквопорина-4 на астроцитах. У мышей отмечали накопление токсичного Aβ, связанное с нарушением транспортной функции ГС [15]. Это количественно оценивали по притоку растворенных веществ в мозг из СМЖ и выведению из мозга радиомаркированных трассеров. Необходимо отметить, что снижение транспорта в ГС было связано с попаданием и накоплением Aβ40 в периваскулярных пространствах, который принимает участие в деполяризации аквапорина-4. Таким образом, нарушение работы ГС предшествовало значительным отложениям β-амилоида, что может быть ранним сигналом болезни Альцгеймера.

При естественном старении функция ГС снижается в связи с повышенной иммунореактивностью глиального фибриллярного кислого белка в астроцитах и неправильной локализацией аквапорина-4 от сосудистых концов астроцитов к соме и перисинаптическим отросткам. Деполяризация аквапорина-4 связана с уменьшением притока СМЖ. Кроме того, с возрастом происходит изменение архитектоники сосудистой сети, что потенциально замедляет ток СМЖ в периваскулярное пространство. Увеличенные периваскулярные пространства в коре связаны с увеличением распространенности деменции [18], но как это снижение глифатической функции с возрастом приводит к изменениям когнитивного статуса и/или нейродегенерации, все еще изучается.

ВЛИЯНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФУНКЦИИ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Недавние исследования показали, что ГС может играть важную роль в иммунитете к опухолям головного мозга и быть нацелена на иммунотерапию опухолей головного мозга [14].

Говоря о взаимосвязи опухолей головного мозга и ГС, следует отметить, что нарушение глимфатических функций коррелирует с ростом злокачественности опухолей головного мозга. Эта дисфункция особенно выражена при диффузных глиомах, где она связана с мутациями в генах изоцитратдегидрогеназы и степенью злокачественности опухоли (по классификации Всемирной организации здравоохранения). Можно предположить, что разная реакция перитуморального отека головного мозга на кортикостероиды, в отличие от отеков, вызванных другими причинами, такими как инсульт или ЧМТ, может быть связана с изменениями в ГС. Эта гипотеза предполагает, что лучшее понимание глимфатической функции в контексте опухолей головного мозга потенциально может стать основой для более целенаправленных терапевтических стратегий и способствовать лучшему лечению опухолеассоциированных отеков.

Интерес представляет изучение роли ГС при первичных и метастатических новообразованиях головного мозга, с целью формирования в последующем новых подходов к их диагностике и терапии. По результатам некоторых исследований было выявлено, что опухоль снижает скорость транспорта в ГС, что достоверно было показано при помощи контраста: в некоторых областях, где у здоровых животных был положительный сигнал от контраста, у животных с опухолью сигнал отсутствовал [21].

На конец 2023 г. количество пациентов с новообразованиями в головном мозге и иных отделах центральной нервной системы (ЦНС) в России составило 39 490 человек, что составило 0,95 % всех пациентов, находящихся на учете [1]. Глиома, особенно глиобластома, является наиболее распространенной злокачественной опухолью среди опухолей ЦНС, имеющей самый высокий уровень смертности. Даже при традиционном хирургическом вмешательстве, адъювантной лучевой терапии и химиотерапии средняя общая выживаемость остается на уровне всего 12–18 мес. [35].

В другом исследовании установлено, что при новообразовании головного мозга в контралатеральной области наблюдалось большее накопление контраста (гадобутрол), чем в области опухоли, что указывало на компенсаторную регуляцию. Это свидетельствует о повышении работы ГС в здоровой части мозга [36]. Поскольку путь к зоне опухоли был перекрыт, отток изменил направление на здоровую сторону. Это подтверждает представление о том, что параартериальный приток субарахноидальной СМЖ ограничен при глиоме. Обнаружено, что глиома блокирует артериальный периваскулярный путь ГС и специфически снижает уровень ключевого белка аквапарина-4, что позволяет предположить, что снижение аквапарина-4 при глиоме может быть связано с уменьшением транспортировки лекарств в область опухоли при интратекальном введении. Использование аквапарина-4 в качестве среды может восстановить глимфатическую систему глиомы и улучшить доставку лекарств.

По данным популяционных исследований, менингиомы составляют 37,6 % первичных опухолей головного мозга. До 67 % менингиом связаны с перитуморальным отеком мозга [9]. Теория компрессии паренхимы головного мозга утверждает, что большие менингиомы приводят к сдавлению, ишемии и отеку. Однако связь между увеличением перитуморального отека и объемом опухоли была противоречивой. В то время как в некоторых исследованиях выявлена положительная корреляция наличия и выраженности отека с размерами и неровными контурами менингиомы и отрицательная — с наличием симптома

«ликворной щели», то есть большие размеры и неровные контуры менингиомы увеличивали, а наличие ликворной щели уменьшало вероятность развития перитуморозного отека [2]. Вместе с тем методом диффузионно-тензорной томографии с расчетом индекса периваскулярной диффузии (ALPS) выявлено статистически значимое влияние дисфункции ГС на развитие перитуморозного отека головного мозга. Можно отметить наличие взаимосвязи между перитуморальным отеком при менингиомах и глимфатической дисфункцией. Это объясняет необходимость снижения перитуморозного отека, что приведет к уменьшению внутричерепного давления, облегчению хирургической резекции и сокращению риска судорог, послеоперационных внутричерепных кровоизлияний [8].

Опухоли гипофиза не редкость, если учитывать показатели распространенности по данным аутопсии или радиологических исследований: метаанализ объединенных данных аутопсии и радиологических исследований показал, что средние показатели распространенности составляют 14,4 % (диапазон 1–35 %) и 22,5 % (диапазон 1–40 %) соответственно [10]. Опухоль гипофиза у больных вызывает неблагоприятные изменения в головном мозге, сопровождающиеся когнитивным дефицитом. Дисфункция выведения метаболитов клеток при помощи ГС приводит к накоплению нейротоксических продуктов в мозге, что служит причиной когнитивных нарушений. Это предполагает основную роль глимфатической дисфункции в когнитивных нарушениях, часто наблюдаемых у пациентов с опухолями гипофиза. В другой работе были проведены исследования методом контрастной МРТ крыс 22–24 нед., среди которых были обнаружены животные со спонтанной опухолью гипофиза [21]. Установлено, что у этих животных присутствует подавление глимфатического транспорта, что, в свою очередь, предполагает повышенный риск нейродегенерации головного мозга.

Метастатические опухоли головного мозга — это наиболее часто встречающиеся внутричерепные опухоли. Доля распространения метастазов в головной мозг по первичной локализации на момент диагностики онкологического заболевания впервые была описана на популяционном уровне в 2016–2017 гг., после первоначального опубликования таких данных программой SEER (National cancer institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) в 2016 г. [7].

В работе впервые выдвинута гипотеза о транспорте метастатических клеток мозга в парааортальные лимфатические сосуды с формированием метастазов в ретрокруральных и парааортальных лимфатических узлах через ГС мозга [20].

При исследовании глиом методом оценки индекса ALPS исследователями была отмечена связь между его низким показателем и степенью злокачественности глиомы [4]. При этом замечено влияние мутаций в гене изоцитратдегидрогеназы на показатели диффузии вдоль периваскулярного пространства. При их наличии диффузия происходила быстрее, объем же перитуморального отека отрицательно коррелировал со значением индекса ALPS. При интрацистернальной инъекции гадоспина D с последующей МРТ была обнаружена полная блокировка интрацистернального клиренса при глиомах, а также было показано увеличение спинального оттока СМЖ, что указывает на перенаправление ее путей. Все результаты того эксперимента указывали на лимфатическую и глимфатическую дисфункцию при глиомах. Изучение при помощи внутрицистернальной инъекции гадобутрола с последующей повторной МРТ и внутрицистернальной инъекции голубого Эванса с последующим макроскопическим анализом показало увеличение МРТ-сигнала в обонятельных луковицах через 3–4 ч после инъекции гадобутрола, пониженный, по сравнению со здоровой тканью, приток меток и гадобутрола в глиому, который в основном ограничивался периферией опухоли. Сила сигнала голубого Эванса и гадобутрола также была выше на стороне контралатеральной опухоли, по сравнению со стороной опухоли. Экспрессия аквапарина-4 в глиоме и вокруг нее также снижалась, а глимфатический поток усиливался на здоровой ткани.

Изучение менингиом при помощи расчета индекса ALPS с использованием DTI-ALP показало снижение глимфатической функции, что может быть связано с образованием перитуморального отека. В другом исследовании, когда ученые изучали спонтанные опухоли гипофиза крыс методом контрастного МРТ, была выявлена дисфункция глимфатической системы ближе к локализации новообразования, такую же картину наблюдали при изучении метастазов в головной мозг.

По данным за 2023 г. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава, относительная летальность при злокачественной опухоли головного мозга или ЦНС в течении года после постановки диагноза составляет почти 35,4 % [1]. Десятилетняя выживаемость составляет более 30 %. Учитывая ранее приведенные данные по роли ГС и ее дисфункции при первичных и метастатических новообразованиях головного мозга, а именно — в формировании перитуморального отека, метастазировании из первичного очага, развитии сопутствующих когнитивных нарушений, а также доставке лекарственных препаратов — с целью увеличения продолжительности и качества жизни необходимо продолжить исследования влияния опухоли на глифатические показатели с участием животных и человека.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИМФАТИЧЕСКОГО ЛИКВОРНОГО ПОТОКА

Методы изучения ГС можно разделить на техники *in vivo* и *ex vivo*.

Визуализацию *in vivo* в основном используют для наблюдения за потоком СМЖ в головном мозге путем

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15663-71

инъекции индикатора СМЖ в большую цистерну и использования двухфотонной флуоресцентной визуализации [15], флуоресценции ближнего инфракрасного диапазона [23], транскраниальной оптической визуализации [5], МРТ [31]. Рассмотрим их немного подробнее.

Двухфотонная флуоресцентная визуализация обладает высоким пространственным разрешением, однако его поле зрения и неглубокая область визуализации не позволяет проводить наблюдение за всей ГС [15, 25]. При этом требуется непосредственный доступ к той области мозга, где будет происходить наблюдение.

Флуоресценция ближнего инфракрасного диапазона позволяет проводить долгие исследования по мониторингу динамики движения жидкости (за счет отсутствия необходимости инвазивного воздействия на пациента), и у нее есть возможность объединения с иными технологиями магнитной нейровизуализации.

МРТ же может охватить весь ГМ во время исследования, и это большой плюс при изучении динамики движения СМЖ в ГС. Сочетание же методов МРТ, однофотонной эмиссионной томографии, позитронно-эмисионной томографии (ПЭТ) и компьютерной томографии (КТ) позволяет получить 4D-изображения, как движется контрастное вещество или индикатор в головном мозге экспериментальных животных [6, 24].

Ex vivo обычно выполняют с помощью световой листовой флуоресцентной микроскопии наблюдаемых срезов головного или спинного мозга. Таким образом, можно наблюдать 3D-изображение с высоким разрешением (до 200 нм). Фиксированные корональные срезы головного или спинного мозга обычно комбинируют с иммуногистохимией для сравнения потока СМЖ с характером экспрессии родственных белков [11].

В работе группы ученых была разработана экспериментальная модель, использующая систему визуализации мелких животных LICOR Pearl Trilogy [28]. Этот метод дает возможность динамической визуализации распределения ИК-индикаторов по поверхности коры головного мозга с возможностью последующего флуоресцентного анализа на основе срезов золотого стандарта и гистологической оценки.

Целый ряд работ посвящен методам оценки глимфатической системы: двухфотонной микроскопии, МРТ с контрастным усилением, методу флуоресцентной визуализации и по применению позитронно-эмиссионной томографии [21, 24, 28].

В основе своей они посвящены возможности использования ПЭТ для визуализации амилоидных бляшек и тау-нейрофибриллярных клубков для дальнейшего изучения глифатико-лимфатического оттока и количественного анализа. В одной работе [19] были использованы динамические ПЭТ-изображения F-18, в другой [29] — результаты показали, что для наблюдения патологических изменений в динамике СМЖ можно использовать динамическую ПЭТ с 11 C-PiB.

ГС служит для выведения метаболитов в ГМ. В данном разделе перечислены методы, с помощью которых можно картировать различные аспекты ГС, включая поток СМЖ, пульсацию мозга (жидкость движется не постоянно, а пульсирует в зависимости от пульсации кровеносных сосудов), клиренс доставки лекарств и количественную оценку накопления белка. В настоящее время наиболее распространенные способы определения функции ГС — это флуоресцентная микроскопия срезов головного мозга *ex vivo*, МРТ и макроскопическая визуализация коры [32]. Метод ПЭТ/КТ обладает более высокой специфичностью и чувствительностью, чем МРТ, а недостатки ПЭТ/КТ возможно компенсировать путем сочетания с гистологическими исследованиями (иммунофлуоресценция), но ему не уделяют должного внимания.

Таким образом, значительная роль ГС при различных состояниях и заболеваниях подчеркивает ее влияние на динамику СМЖ и отек головного мозга с возникновением сопутствующей симптоматики. Неоспорима важная роль глимфатической дисфункции в когнитивных нарушениях, часто наблюдаемых у пациентов, в том числе с опухолями головного мозга, хотя необходимы дальнейшие исследования для получения большего объема данных для подтверждения механизмов патологических процессов, в которые вовлечена ГС. В настоящее время исследователи используют методы для визуализации ГС. Несмотря на достижения в области визуализации, внедрение в клиническую практику требует дальнейших исследований с целью определения оптимального метода с учетом имеющихся данных по преимуществам и недостаткам. Это открывает возможности для разработки новых стратегий диагностики и лечения патологических состояний головного мозга.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение 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 INFO

Authors' contribution. 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. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
2. Туркин А.М., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Фадеева Л.М., и др. Перитуморозный отек при менингиомах и факторы, влияющие на его формирование: количественная оценка на основе КТ и МРТ // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2023. Т. 87, № 4. С. 17–26. doi: 10.17116/neiro20238704117 EDN: VJJKWW
3. Achariyar T.M., Li B., Peng W., et al. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation // Mol Neurodegener. 2016. Vol. 11. ID 74. doi: 10.1186/s13024-016-0138-8
4. Al Masri M., Corell A., Michaelsson I., et al. The glymphatic system for neurosurgeons: a scoping review // Neurosurg Rev. 2024. Vol. 47, N 1. ID 61. doi: 10.1007/s10143-024-02291-6
5. Plog B.A., Mestre H., Olveda G.E., et al. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain // JCI Insight. 2018. Vol. 3, N 20. ID 126138. doi: 10.1172/jci.insight.120922
6. Benveniste H., Lee H., Ozturk B., et al. Glymphatic cerebrospinal fluid and solute transport quantified by MRI and PET imaging // Neuroscience. 2021. Vol. 474. P. 63–79. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.11.014
7. Cagney D.N., Martin A.M., Catalano P.J., et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study // Neuro Oncol. 2017. Vol. 19, N 11. P. 1511–1521. doi: 10.1093/neuonc/nox077
8. Toh C.H., Siow T.Y., Castillo M. Peritumoral brain edema in metastases may be related to glymphatic dysfunction // Front Oncol. 2021. Vol. 11. ID 725354. doi: 10.3389/fonc.2021.725354
9. Chen J., Wang L., Xu H., et al. The lymphatic drainage system of the CNS plays a role in lymphatic drain-age, immunity, and neuroinflammation in stroke // J Leukoc Biol. 2021. Vol. 110, N 2. P. 283–291. doi: 10.1002/JLB.5MR0321-632R
10. Dekkers O.M., Karavitaki N., Pereira A.M. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges) // Rev Endocr Metab Disord. 2020. Vol. 21, N 2. P. 209–212. doi: 10.1007/s11154-020-09556-7
11. Ding Z., Fan X., Zhang Y., et al. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases // Front Aging Neurosci. 2023. Vol. 15. ID 1179988. doi: 10.3389/fnagi.2023.1179988
12. Gaberel T., Gakuba C., Goulay R., et al. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? // Stroke. 2014. Vol. 45, N 10. P. 3092–3096. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006617
13. Gouveia-Freitas K., Bastos-Leite A.J. Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology // Neuroradiology. 2021. Vol. 63. P. 1581–1597. doi: 10.1007/s00234-021-02718-7
14. Hu X., Deng Q., Ma l., et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity // Cell Res. 2020. Vol. 30, N 3. P. 229–243. doi: 10.1038/s41422-020-0287-8
15. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β // Sci Transl Med. 2012. Vol. 4, N 147. ID 147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
16. Patterson C. World alzheimer report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. London, 2018. 48 p.
17. Jullienne A., Obenaus A., Ichkova A., et al. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury // J Neurosci Res. 2016. Vol. 94, N 7. P. 609–622. doi: 10.1002/jnr.23732
18. Hablitz L.M., Nedergaard M. The glymphatic system // Curr Biol. 2021. Vol. 31, N 20. P. 1371–1375. doi: 10.1016/j.cub.2021.08.026
19. Lee D.S., Suh M., Sarker A., Choi Y. Brain glymphatic/lymphatic imaging by MRI and PET // Nucl Med Mol Imaging. 2020. Vol. 54, N 5. P. 207–223. doi: 10.1007/s13139-020-00665-4
20. Marinova L., Georgiev R., Evgeniev N. Hypothesis on the distant spread of HER2-positive breast // Glob Imaging Insights. 2020. Vol. 5. P. 1–8. doi: 10.15761/GII.1000206
21. Li L., Ding G., Zhang L., et al. Glymphatic transport is reduced in rats with spontaneous pituitary tumor // Front Med. 2023. Vol. 10. ID 1189614. doi: 10.3389/fmed.2023.1189614
22. Mestre H., Tithof J., Du T., et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension // Nat Commun. 2018. Vol. 9. ID 4878. doi: 10.1038/s41467-018-07318-3
23. Myllylä T., Harju M., Korhonen V., et al. Assessment of the dynamics of human glymphatic system by near-infrared spectroscopy // J Biophotonics. 2018. Vol. 11, N 8. ID e201700123. doi: 10.1002/jbio.201700123
24. Naganawa S., Taoka T., Ito R., Kawamura M. The glymphatic system in humans: investigations with magnetic resonance imaging // Investig Radiol. 2024. Vol. 59, N 1. P. 1–12. doi: 10.1097/RLI.0000000000000969
25. Palczewska G., Wojtkowski M., Palczewski K. From mouse to human: Accessing the biochemistry of vision *in vivo* by two-photon excitation // Prog Retin Eye Res. 2023. Vol. 93. ID 101170. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101170
26. Rasmussen M.K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders // Lancet Neurol. 2018. Vol. 17, N 11. P. 1016–1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
27. Salehpour F., Khademi M., Bragin D.E., DiDuro J.O. Photobiomodulation therapy and the glymphatic system: promising applications for augmenting the brain lymphatic drainage system // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N 6. ID 2975. doi: 10.3390/ijms23062975
28. Keil S.A., Braun M., O'Boyle R., et al. Dynamic infrared imaging of cerebrospinal fluid tracer influx into the brain // Neurophotonics. 2022. Vol. 9, N 3. ID 031915. doi: 10.1117/1.NPh.9.3.031915
29. Schubert J.J., Veronese M., Marchitelli L., et al. Dynamic 11C-PiB PET shows cerebrospinal fluid flow alterations in alzheimer disease and multiple sclerosis // J Nucl Med. 2019. Vol. 60, N 10. P. 1452–1460. doi: 10.2967/jnumed.118.223834
30. Szczygielski J., Kopańska M., Wysocka A., Oertel J. Cerebral microcirculation, perivascular unit, and glymphatic system: Role of Aquaporin-4 as the gatekeeper for water homeostasis // Front Neurol. 2021. Vol. 12. ID 767470. doi: 10.3389/fneur.2021.767470
31. Taoka T., Naganawa S. Glymphatic imaging using MRI // J Magn Reson Imaging. 2020. Vol. 51, N 1. P. 11–24. doi: 10.1002/jmri.26892
32. Thakkar R.N., Kioutchoukova I.P., Grifin I., et al. Mapping the glymphatic pathway using imaging advances // Multidisciplin Sci J. 2023. Vol. 6, N 3. P. 477–491. doi: 10.3390/j6030031
33. Thrane V.R., Thrane A.S., Plog B.A., et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain // Sci Rep. 2013. Vol. 3. ID 2582. doi: 10.1038/srep02582

34. Wang Q., Sawyer L.A., Sung M.-H., et al. Cajal bodies are linked to genome conformation // Nat Commun. 2016. Vol. 7. ID 10966. doi: 10.1038/ncomms10966
35. Weller M., Wick W., Aldape K., et al. Glioma // Nat Rev Dis Primers. 2015. Vol. 1. ID 15017. doi: 10.1038/nrdp.2015.17
36. Xu D., Zhou J., Mei H., et al. Impediment of cerebrospinal fluid drainage through glymphatic system in glioma // Front Oncol. 2022. Vol. 11. ID 790821. doi: 10.3389/fonc.2021.790821

REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinsky BB, Shakhzadova AO, editors. *The state of oncologic care for the Russian population in 2023*. Moscow: P.A. Herzen MNIOI — branch of FGBU "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2024. (In Russ.)
2. Turkin AM, Melnikova-Pitskhelauri TV, Fadeeva LM, et al. Factors influencing peritumoral edema in meningiomas: CT- and MRI-based quantitative assessment. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2023;87(4):1726. doi: 10.17116/neiro20238704117 EDN: VJJKWW
3. Achariyar TM, Li B, Peng W, et al. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. *Mol Neurodegener*. 2016;11:74. doi: 10.1186/s13024-016-0138-8
4. Al Masri M, Corell A, Michaelsson I, et al. The glymphatic system for neurosurgeons: a scoping review. *Neurosurg Rev*. 2024;47(1):61. doi: 10.1007/s10143-024-02291-6
5. Plog BA, Mestre H, Olveda GE, et al. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain. *JCI Insight*. 2018;3(20):126138. doi: 10.1172/jci.insight.120922
6. Benveniste H, Lee H, Ozturk B, et al. Glymphatic cerebrospinal fluid and solute transport quantified by MRI and PET imaging. *Neuroscience*. 2021;474:63–79. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.11.014
7. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511–1521. doi: 10.1093/neuonc/nox077
8. Toh CH, Siow TY, Castillo M. Peritumoral brain edema in metastases may be related to glymphatic dysfunction. *Front Oncol*. 2021;11:725354. doi: 10.3389/fonc.2021.725354
9. Chen J, Wang L, Xu H, et al. The lymphatic drainage system of the CNS plays a role in lymphatic drain-age, immunity, and neuroinflammation in stroke. *J Leukoc Biol*. 2021;110(2):283–291. doi: 10.1002/JLB.5MR0321-632R
10. Dekkers OM, Karavitaki N, Pereira AM. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges). *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(2):209–212. doi: 10.1007/s11154-020-09556-7
11. Ding Z, Fan X, Zhang Y, et al. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1179988. doi: 10.3389/fnagi.2023.1179988
12. Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, et al. Impaired glymphatic perfusion after strokes revealed by contrast-enhanced MRI: a new target for fibrinolysis? *Stroke*. 2014;45(10):3092–3096. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006617
13. Gouveia-Freitas K, Bastos-Leite AJ. Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology. *Neuroradiology*. 2021;63:1581–1597. doi: 10.1007/s00234-021-02718-7
14. Hu X, Deng Q, Ma l, et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity. *Cell Res*. 2020;30(3):229–243. doi: 10.1038/s41422-020-0287-8
15. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
16. Patterson C. *World Alzheimer report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers*. London; 2018. 48 p.
17. Jullienne A, Obenaus A, Ichkova A, et al. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2016;94(7):609–622. doi: 10.1002/jnr.23732
18. Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system. *Curr Biol*. 2021;31(20):1371–1375. doi: 10.1016/j.cub.2021.08.026
19. Lee DS, Suh M, Sarker A, Choi Y. Brain glymphatic/lymphatic imaging by MRI and PET. *Nucl Med Mol Imaging*. 2020;54(5):207–223. doi: 10.1007/s13139-020-00665-4
20. Marinova L, Georgiev R, Evgeniev N. Hypothesis on the distant spread of HER2-positive breast. *Glob Imaging Insights*. 2020;5:1–8. doi: 10.15761/GII.1000206
21. Li L, Ding G, Zhang L, et al. Glymphatic transport is reduced in rats with spontaneous pituitary tumor. *Front Med*. 2023;10:1189614. doi: 10.3389/fmed.2023.1189614
22. Mestre H, Tithof J, Du T, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun*. 2018;9:4878. doi: 10.1038/s41467-018-07318-3
23. Myllylä T, Harju M, Korhonen V, et al. Assessment of the dynamics of human glymphatic system by near-infrared spectroscopy. *J Biophotonics*. 2018;11(8):e201700123. doi: 10.1002/jbio.201700123
24. Naganawa S, Taoka T, Ito R, Kawamura M. The glymphatic system in humans: investigations with magnetic resonance imaging. *Investig Radiol*. 2024;59(1):1–12. doi: 10.1097/RLI.0000000000000969
25. Palczewska G, Wojtkowski M, Palczewski K. From mouse to human: Accessing the biochemistry of vision *in vivo* by two-photon excitation. *Prog Retin Eye Res*. 2023;93:101170. doi: 10.1016/j.preteyeres.2023.101170
26. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016–1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
27. Salehpour F, Khademi M, Bragin DE, DiDuro JO. Photobiomodulation therapy and the glymphatic system: promising applications for augmenting the brain lymphatic drainage system. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):2975. doi: 10.3390/ijms23062975
28. Keil SA, Braun M, O'Boyle R, et al. Dynamic infrared imaging of cerebrospinal fluid tracer influx into the brain. *Neurophotonics*. 2022;9(3):031915. doi: 10.1117/1.NPh.9.3.031915
29. Schubert JJ, Veronese M, Marchitelli L, et al. Dynamic 11C-PiB PET shows cerebrospinal fluid flow alterations in alzheimer disease and multiple sclerosis. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1452–1460. doi: 10.2967/jnumed.118.223834
30. Szczygielski J, Kopańska M, Wysocka A, Oertel J. Cerebral microcirculation, perivascular unit, and glymphatic system: Role of

Aquaporin-4 as the gatekeeper for water homeostasis. *Front Neurol*. 2021;12:767470. doi: 10.3389/fneur.2021.767470

31. Taoka T, Naganawa S. Glymphatic imaging using MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(1):11–24. doi: 10.1002/jmri.26892

32. Thakkar RN, Kioutchoukova IP, Grifin I, et al. Mapping the glymphatic pathway using imaging advances. *Multidisciplin Sci J*. 2023;6(3):477–491. doi: 10.3390/j6030031

33. Thrane VR, Thrane AS, Plog BA, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep*. 2013;3:2582. doi: 10.1038/srep02582

34. Wang Q, Sawyer LA, Sung M-H, et al. Cajal bodies are linked to genome conformation. *Nat Commun*. 2016;7:10966. doi: 10.1038/ncomms10966

35. Weller M, Wick W, Aldape K, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15017. doi: 10.1038/nrdp.2015.17

36. Xu D, Zhou J, Mei H, et al. Impediment of cerebrospinal fluid drainage through glymphatic system in glioma. *Front Oncol*. 2022;11:790821. doi: 10.3389/fonc.2021.790821

ОБ АВТОРАХ

***Александр Игоревич Будько,** аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; адрес: Россия, 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1; ORCID: 0009-0007-3354-1646; eLibrary SPIN: 2623-4530; e-mail: Budko_AI@nrcki.ru

Анна Алексеевна Прохорычева, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0009-0001-5226-0803; eLibrary SPIN: 5543-4462; e-mail: Prokhorycheva_AA@nrcki.ru

Ольга Михайловна Игнатова, лаборант-исследователь, НИЦ "Курчатовский институт", Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-2763-3935; eLibrary SPIN: 9352-3233; e-mail: Ignatova_OM@nrcki.ru

Юлия Ивановна Вечерская, аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0009-0000-2489-4588; e-mail: Vecherskaya_YI@nrcki.ru

Станислав Александрович Фокин, канд. мед. наук, руководитель Курчатовского комплекса медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт», Сочи, Россия; e-mail: Fokin_SA@nrcki.ru

Мария Александровна Пахомова, ст. научн. сотрудник, Научно-исследовательский центр, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

Андрей Глебович Васильев, д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой паталогической физиологии с курсом иммунологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary: SPIN 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Александр Петрович Трашков, канд. мед. наук, доцент, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: Trashkov_AP@nrcki.ru

AUTHORS' INFO

***Alexander I. Budko,** Postgraduate Student, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; address: 1 Akademika Kurchatova square, Moscow, 123182, Russia; ORCID: 0009-0007-3354-1646; eLibrary SPIN: 2623-4530; e-mail: Budko_AI@nrcki.ru

Anna A. Prokhorycheva, Postgraduate Student, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0009-0001-5226-0803; eLibrary SPIN: 5543-4462; e-mail: Prokhorycheva_AA@nrcki.ru

Olga M. Ignatova, Research Laboratory Asistant, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-2763-3935; eLibrary SPIN: 9352-3233; e-mail: Ignatova_OM@nrcki.ru

Yulia I. Vecherskaya, PhD student, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0009-0000-2489-4588; e-mail: Vecherskaya_YI@nrcki.ru

Stanislav A. Fokin, MD, PhD, Director of the Kurchatov Complex of Medical Primatology, NRC "Kurchatov Institute", Sochi, Russia; e-mail: Fokin_SA@nrcki.ru

Mariya A. Pahomova, Senior Research Associate, Research Center, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-4570-8056; eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: mariya.pahomova@mail.ru

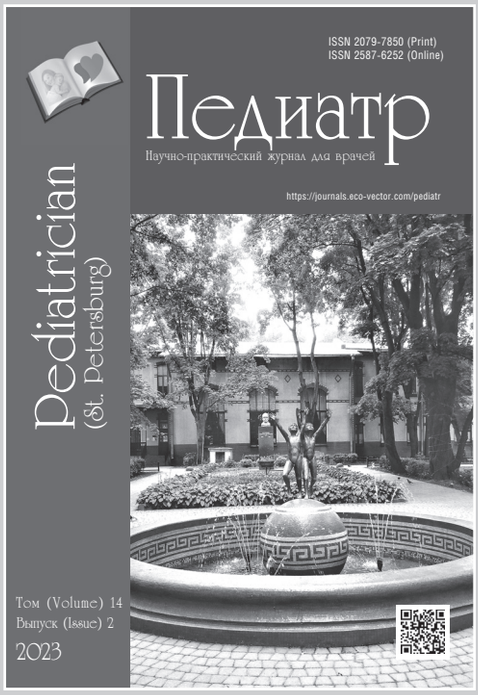
Andrey G. Vasiliev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunology, Saint Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLybrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Alexander P. Trashkov, MD, PhD, Associate Professor, NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3441-0388; eLibrary SPIN: 4231-1258; e-mail: Trashkov_AP@nrcki.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭКО • ВЕКТОР

Педиатр



Научно-практический медицинский рецензируемый журнал

Периодичность: 6 номеров в год

ПОДПИСКА

- **На сайте издания:** заполните форму, оплатите подписку, ждите свой первый подписной номер.
- **В издательстве:** позвоните по телефону +7(495)409-83-39, либо напишите запрос на подписку в свободной форме на e-mail: podpiska@eco-vector.com.
- **Через Научную электронную библиотеку** eLibrary.ru.
- **Через подписные агентства:**
  - Объединенный каталог «Пресса России», https://www.pressa-rf.ru, www.akc.ru;
  - ООО «Урал-Пресс», https://www.ural-press.ru;
  - ООО «Руспресса», тел.: +7(495)651-82-19;
  - ООО «Прессинформ» (Санкт-Петербург), тел.: +7(812)786-81-19, e-mail: podpiska@crp.spb.ru;
  - Creative Service Band Communication & Subscription Agency (Москва), тел.: +7(499)685-13-30, https://periodicals.ru.

Подписной индекс на полугодие — **70479,** на год — **81557.**

Сайт журнала

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15673-82

Обоснование панели биомаркеров для прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе современных взглядов на патофизиологические молекулярно-клеточные механизмы периимплантита

А.А. Полякова[1], Н.А. Соколович[2], А.Г. Васильев[3]

[1] Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Одна из важных задач современной стоматологии — поиск показателей, которые позволили бы предсказывать развитие осложнений дентальной имплантации. Однако в настоящее время отсутствуют общепринятый набор биомаркеров и оценочные шкалы для ранней диагностики риска развития осложнений и мониторинга процессов остеоинтеграции. Соответственно, снижается возможность ранней профилактики и лечения в адекватные сроки, позволяющие предотвратить развитие отторжения имплантата. Для совершенствования прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе молекулярного профиля пациентов проведен аналитический обзор публикаций за последнее десятилетие, посвященных использованию биомаркеров для прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации. Реакция тканей на имплантат при периимплантите представляет собой сложный патофизиологический процесс, который включает в себя взаимодействие между имплантатом, окружающими тканями и иммунной системой организма. На основе анализа данных литературы обоснована панель биомаркеров, которые могут быть использованы для прогнозирования осложнений после дентальной имплантации и оценки тяжести периимплантита с позиции современных взглядов на патофизиологические молекулярно-клеточные механизмы периимплантита: α-тубулин, β-тубулин, циклооксигеназа-1,2,3, фактор роста эндотелия сосудов и рецептор к нему, мелатонин и рецепторы к нему, ядерный белок нервных клеток, оксид азота, молекула клеточной адгезии сосудов-1, нейронспецифическая енолаза, клаудин-1 и Е-кадгерин. Использование данной панели молекулярных маркеров позволит повысить точность прогнозов, индивидуализировать подходы к лечению и обеспечить долгосрочную стабильность имплантатов.

Ключевые слова: дентальная имплантация; осложнения; биомаркеры; периимплантит.

Как цитировать

Полякова А.А., Соколович Н.А., Васильев А.Г. Обоснование панели биомаркеров для прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе современных взглядов на патофизиологические молекулярно-клеточные механизмы периимплантита // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 73–82. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15673-82

Рукопись получена: 17.10.2024 **Рукопись одобрена:** 11.11.2024 **Опубликована online:** 30.12.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15673-82

Substantiation of a panel of biomarkers for predicting and evaluating the effectiveness of dental implantation based on modern views on the pathophysiological molecular and cellular mechanisms of peri-implantitis

Anastasia A. Polyakova[1], Natalia A. Sokolovich[2], Andrey G. Vasiliev[3]

[1] Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;
[3] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

One of the important tasks of modern dentistry is to find indicators that would allow predicting the development of complications of dental implantation. However, there is currently no generally accepted set of biomarkers and assessment scales for early diagnosis of the risk of complications and monitoring of osseointegration processes. Accordingly, the possibility of early prevention and treatment in an adequate time frame is reduced to prevent the development of implant rejection. To improve the forecasting and evaluation of the effectiveness of dental implantation based on the molecular profile of patients an analytical review of publications over the past decade devoted to the use of biomarkers for predicting and evaluating the effectiveness of dental implantation was conducted. The tissue response to an implant in peri-implantitis is a complex pathophysiological process that involves the interaction between the implant, surrounding tissues, and the body's immune system. Based on the analysis of literature data, a panel of biomarkers has been substantiated that can be used to predict complications after dental implantation and assess the severity of peri-implantitis from the perspective of modern views on the pathophysiological molecular and cellular mechanisms of peri-implantitis: α-tubulin, β-tubulin, cyclooxygenase-1,2,3, vascular endothelial growth factor and its receptor, melatonin and its receptors, nerve cell nuclear protein, nitric oxide, vascular cell adhesion molecule-1, neuron-specific enolase, claudine-1 and E-cadherin. The use of this panel of molecular markers will improve the accuracy of predictions, individualize treatment approaches, and ensure the long-term stability of implants.

Keywords: dental implantation; complications; biomarkers; peri-implantitis.

To cite this article

Polyakova AA, Sokolovich NA, Vasiliev AG. Substantiation of a panel of biomarkers for predicting and evaluating the effectiveness of dental implantation based on modern views on the pathophysiological molecular and cellular mechanisms of peri-implantitis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(6):73–82. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15673-82

Received: 17.10.2024 **Accepted:** 11.11.2024 **Published online:** 30.12.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

Зубные имплантаты стали неотъемлемой частью современной стоматологии, предоставляя пациентам возможность восстановить утраченные зубы и повысить качество жизни. Однако, несмотря на высокие показатели успешности дентальной имплантации, существует ряд потенциальных осложнений, связанных с установленными имплантатами. Одни из наиболее распространенных видов таких осложнений — это периимплантные заболевания, которые представляют собой воспалительные процессы, поражающие мягкие и твердые ткани вокруг имплантата. Эти заболевания могут существенно повлиять на долгосрочную стабильность и функциональность имплантатов, а также привести к их утрате [30].

Важно проводить различие между показателями выживаемости и успешности лечения. Имплантат с достаточным количеством вставок и отсутствием подвижности (положительная выживаемость) может оказаться неудачным, если на нем наблюдается скручивание или постоянное воспаление мягких тканей вокруг имплантата (неуспешное лечение). Осложнения после имплантации могут иметь существенные экономические последствия и влиять на восприятие лечения пациентом [21, 23, 31]. Поскольку число пациентов, получающих зубные имплантаты, постоянно растет, профилактика и лечение сопутствующих осложнений представляет собой важную актуальную задачу [14, 36, 44].

При периимплантатном мукозите воспаление ограничивается периимплантатной тканью, без потери краевой костной ткани. Периимплантатный мукозит при раннем лечении полностью обратим. Периимплантит — это воспаление слизистой оболочки вокруг имплантата, сопровождающееся потерей краевой костной ткани. Периимплантит представляет собой более тяжелую и позднюю стадию периимплантитного заболевания. Он выходит за пределы мягких тканей, поражая опорную кость вокруг зубного имплантата. По мере прогрессирования периимплантита происходит заметная потеря костной структуры, что в конечном итоге может привести к отторжению имплантата, если его не лечить [4]. Для удаления инфицированной ткани и отложений вокруг имплантата нередко проводится хирургическая обработка. Кроме того, назначается противомикробная терапия. В тяжелых случаях, когда потеря костной массы значительна и имплантат поврежден, удаление имплантата может быть единственным решением. Лечение периимплантита сложное, поэтому важны раннее выявление и эффективные профилактические меры, чтобы избежать его развития [42].

По данным современного метаанализа, распространенность периимплантита составляет 11,5–20 % [24]. Различия в распространенности периимплантита также могут быть объяснены различными клиническими параметрами, используемыми для определения заболевания в различных исследованиях, особенно с точки зрения величины потери опорной кости и глубины зондирования, неоднородности оцениваемых групп или индивидуальных факторов риска в каждой популяции. Индивидуальные факторы риска значительно увеличивают распространенность периимплантита и могут включать в себя предшествующие заболевания пародонта в анамнезе пациента, курение, плохую гигиену полости рта, наличие сахарного диабета и генетические факторы [28].

Развитие периимплантита обусловлено сложным взаимодействием различных факторов риска. Факторы риска можно разделить на связанные с пациентом и связанные с имплантатом.

К факторам, связанным с пациентом, относят недостаточную гигиену полости рта, наличие пародонтита в анамнезе, курение. Системные заболевания, такие как склеродермия, эктодермальная дисплазия, красный плоский лишай, остеопороз, ревматоидный артрит и синдром Шегрена, могут оказывать негативное влияние на периимплантит и успех имплантации [32, 33]. Кроме того, наследственность, стресс, характер питания и другие аспекты образа жизни рассматривают как потенциальные факторы риска периимплантных заболеваний [37].

К факторам, связанным с имплантатом, относят характеристики его поверхности, положение и материал. Шероховатость и химический состав поверхности имплантата могут влиять на адгезию бактерий и формирование биопленки. Неправильное позиционирование имплантата приводит к нарушению биомеханики и повышенному риску периимплантита. Хотя титан считается биосовместимым материалом, у части пациентов может развиться аллергическая реакция или гиперчувствительность [8].

Другие факторы риска периимплантита: избыток цемента, оставшийся после фиксации коронки, окклюзионная перегрузка имплантата и недостаточная ширина кератинизированной десны.

Периимплантит может протекать бессимптомно или клинически проявляться в виде эритемы слизистой оболочки, отека, увеличения глубины зондирования (PD), кровотечения при зондировании (BOP) с последующим нагноением и нелинейной прогрессирующей потерей костной массы (BL). На Всемирном семинаре 2017 г. по классификации заболеваний и состояний пародонта и периимплантата была предложена новая классификация заболеваний пародонта и периимплантита, где при отсутствии предыдущего обследования диагноз периимплантита может быть основан на сочетании BOP и/или кровотечения при имплантации, нагноения, глубины зондирования ≥6 мм и потери опорной кости ≥3 мм [20].

Биомаркеры и выживаемость зубных имплантатов рассматривают как вторичные исходы [22]. Диагностика периимплантита, особенно на его ранних стадиях, важна для предотвращения необходимости лечения активной патологии, поскольку одного универсального протокола лечения для всех клинических случаев на сегодня нет [45]. Но диагностика периимплантита — это непростая задача. Согласно консенсусному отчету, наличие BOP не всегда

можно предсказать развитие периимплантита, и одного BOP недостаточно для постановки диагноза [27]. Кроме того, зондирование имплантата может быть полезным для мониторинга BL, но этого может быть недостаточно для определения степени и характера BL с течением времени без рентгенограмм [45].

Наиболее часто используемое определение периимплантита рассматривает его как «воспалительную реакцию, связанную с потерей поддерживающей костной ткани вокруг имплантата» [15]. Новое определение периимплантита, предложенное S. Renvert и соавт. [43], основано на сопутствующем наличии периимплантных признаков воспаления и рентгенографических признаках BL после первоначального заживления.

Однако рентгенологическая оценка уровня костной ткани в периимплантате не всегда трактуется однозначно, у нее есть ряд ограничений, в том числе то, что на периапикальных и панорамных рентгенограммах можно оценить только мезиальный и дистальный BL. Чтобы измерить изменение уровня кости, можно использовать специальное программное обеспечение, а длину имплантата — для коррекции рентгенографических искажений. Однако возможно, что не все повреждения могут быть идентифицированы, таким образом рентгенографический метод показывает недостаточную чувствительность [38]. Более того, даже если все клинические параметры и изменения уровня костной ткани были объединены, их может быть недостаточно для прогнозирования риска развития периимплантита у пациента и его прогноза в начале воспалительного процесса [46].

Диагностическое определение здоровья периимплантата основано на следующих критериях: (1) отсутствие признаков воспаления мягких тканей вокруг имплантата (покраснение, отек или обильное кровотечение при зондировании) и (2) отсутствие дополнительной потери костной массы после первоначального заживления [42]. Увеличение PD может указывать на потерю прикрепления и поддерживающую потерю костной ткани. Правильный диагноз особенно важен для разработки соответствующего плана лечения, ведущего к успешному исцелению от периимплантатных заболеваний.

Согласно Всемирному семинару по классификации заболеваний и состояний пародонта и периимплантата (2018), периимплантатный мукозит можно диагностировать на основании следующих критериев: (1) наличие периимплантатных признаков воспаления (покраснение, отек, линия или кровотечение в течение 30 с после зондирования), в сочетании с (2) отсутствием дополнительной потери костной массы после первоначального заживления [43]. Периимплантит можно диагностировать клинически на основании следующих критериев: (1) наличие признаков воспаления вокруг имплантата, (2) рентгенологические признаки потери костной массы после первоначального заживления и (3) увеличенная глубина зондирования по сравнению с глубиной зондирования после установка протезной реконструкции. При отсутствии предыдущих рентгенограмм рентгенологический уровень кости ⩾3 мм в сочетании с BOP и PD ⩾6 мм указывает на периимплантит.

Реакция тканей на имплантат при периимплантите представляет собой сложный патофизиологический процесс, который включает в себя взаимодействие между имплантатом, окружающими тканями и иммунной системой организма [12].

В патогенезе периимплантита ключевую роль играет биопленка. Это сложное сообщество микроорганизмов, прикрепленных к поверхности имплантата и окружающим тканям, погруженных в матрикс внеклеточных полимерных веществ. Формирование и развитие биопленки на поверхности имплантата служит основным фактором, инициирующим и поддерживающим воспалительный процесс при периимплантите [7].

Формирование биопленки включает первоначальное прикрепление бактерий к поверхности имплантата через слой приобретенной пеликулы (адгезию), размножение прикрепленных бактерий и формирование микроколоний (колонизацию), развитие сложной трехмерной структуры биопленки с каналами для циркуляции питательных веществ (созревание) и высвобождение бактерий из зрелой биопленки для колонизации новых участков (дисперсию) [1].

В отличие от здоровых тканей вокруг имплантата, при периимплантите наблюдается значительное увеличение разнообразия микроорганизмов с преобладанием грамотрицательных анаэробов, включая *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*. Микроорганизмы образуют структурированные сообщества на поверхности имплантата, что затрудняет их устранение [13].

Кроме прямого повреждения тканей и выделения протеолитических ферментов и токсинов к механизмам воздействия микрофлоры на ткани при периимплантите можно отнести стимуляцию воспалительного ответа, активацию выработки провоспалительных цитокинов; нарушение баланса костного ремоделирования, стимуляцию остеокластогенеза и подавление функции остеобластов; индукцию апоптоза клеток хозяина, которая способствует разрушению тканей и прогрессированию заболевания [16].

К особенностям гистопатологической картины при периимплантите можно отнести более выраженную воспалительную инфильтрацию по сравнению с пародонтитом. В окружающих тканях обнаруживают частицы титана или других материалов имплантата. Наблюдают нарушение ориентации коллагеновых волокон, в отличие от здоровых тканей, где волокна ориентированы перпендикулярно поверхности имплантата. Происходит формирование грануляционной ткани: богатая сосудами ткань, заполняющая дефекты вокруг имплантата [6].

Начальную стадию характеризует небольшая воспалительная инфильтрация, преимущественно лимфоцитами

и плазматическими клетками. При умеренной стадии происходит усиление воспалительной инфильтрации, запускается процесс деградации коллагена и активации остеокластов. При выраженной стадии наблюдают массивную воспалительную инфильтрацию, которую сопровождает значительная деградация соединительной ткани и активная резорбция кости. Процесс завершается преобладанием грануляционной ткани, обширной потерей костной ткани, возможным обнажением поверхности имплантата [5].

На основании анализа литературы была подобрана панель биомаркеров, которые могут быть использованы для прогнозирования осложнений после дентальной имплантации и оценки тяжести периимплантита: α-тубулин (α-tubulin), β-тубулин (β-tubulin), циклооксигеназа-1,2,3 (COX1, COX2, COX3), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептор к нему (VEGFR), мелатонин (MT) и рецепторы к нему (MT1 и MT2), ядерный белок нервных клеток (NeuN), оксид азота (NO), молекула клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1), нейронспецифическая енолаза (NSE), клаудин-1 (CLDN1), и E-кадгерин (E-cadherin).

Повышенный уровень α-тубулина может указывать на активацию воспалительных процессов, поскольку воспаление сопровождается увеличением числа и активности клеток иммунной системы, которые ассоциированы с активностью микротрубочек. В условиях воспаления, вызванного бактериальной инфекцией или другими факторами, активируются остеокласты, разрушающие костную ткань. Эти клетки также зависят от микротрубочек, поэтому высокий уровень α-тубулина может коррелировать с повышенной активностью остеокластов и ускоренной резорбцией кости вокруг имплантата [5]. Анализ уровня α-тубулина может использоваться для диагностики ранних стадий периимплантита или других воспалительных состояний, связанных с имплантатом.

Высокие уровни β-тубулина ассоциированы с активацией остеокластов, что приводит к резорбции костной ткани вокруг имплантата, поэтому повышение уровня β-тубулина может указывать на воспалительные процессы и повреждение клеток. Низкий уровень β-тубулина, напротив, указывает на замедление или нарушение процессов остеогенеза, что увеличивает риск неудачной имплантации [9, 11].

Повышение уровня циклооксигеназ связано с воспалительными и злокачественными заболеваниями тканей полости рта, такими как периодонтит, пульпит и рак полости рта. Кроме того, стоматологические материалы провоцируют нежелательное увеличение экспрессии циклооксигеназ, что может быть важным фактором, непосредственно влияющим на здоровье пульпы [17].

COX-1 играет ключевую роль в процессе воспаления и регенерации тканей, что делает ее важным фактором в контексте дентальной имплантации. У пациентов с высоким уровнем экспрессии COX-1 значительно меньше вероятность успешного приживания имплантатов по сравнению с пациентами с низким уровнем экспрессии этого фермента. Повышенная активность COX-1 ассоциирована с увеличением времени заживления и снижением качества регенерации костной ткани [47].

Сверхэкспрессия COX-2 в тканях пародонта ассоциирована с хроническим пародонтитом, индексом кровоточивости, воспалительным инфильтратом, потерей соединительной ткани в собственной пластинке, снижением клинического прикрепления, уменьшением рентгенологической массы альвеолярной кости и воспалением [40, 50]. COX-опосредованная резорбция кости — один из многочисленных факторов, задействованных в ортодонтическом перемещении зубов, оценка его уровня может быть использована для прогнозирования лечения и его использования для усиления или торможения движения зубов с целью уменьшения резорбции костей и корней [17]. У пациентов с высокими уровнями COX-3 больше вероятность раннего отторжения имплантата, что связано с повышенной воспалительной реакцией и недостаточной интеграцией имплантата в костную ткань [47].

Выявлена взаимосвязь между уровнем VEGF и клиническими исходами, такими как интеграция импланта и отсутствие осложнений [10, 48]. VEGF способствует ангиогенезу и стимулирует образование новых кровеносных сосудов вокруг имплантата, что улучшает кровоснабжение и ускоряет процесс заживления. Экспрессия VEGF была коррелирована с улучшением клинической эффективности имплантатов, подтверждая его важную роль в успешности дентальной имплантации [49]. Между уровнем экспрессии VEGFR и скоростью образования новых кровеносных сосудов в зоне имплантации возможна взаимосвязь [25]. VEGFR влияет на остеобластическую активность и ремоделирование кости. Высокий уровень VEGFR в области имплантации улучшает остеогенные реакции и способствует более успешной интеграции имплантов с окружающей костной тканью [39]. Более высокая экспрессия VEGFR ассоциирована с лучшей регенерацией костной ткани, что ведет к уменьшению риска отторжения имплантата [41].

Высокий уровень MT и адекватная экспрессия его рецепторов MT1 и MT2 свидетельствуют о хорошем состоянии антиоксидантной защиты, противовоспалительном потенциале и благоприятных условиях для регенерации костной ткани. Это может указывать на низкий риск развития осложнений и высокую вероятность успешной интеграции имплантата. Напротив, снижение уровня MT или нарушение функции его рецепторов свидетельствует о повышенном риске воспалительных и инфекционных осложнений, замедлении процесса заживления и увеличении вероятности неудачной дентальной имплантации.

Показана связь между уровнем NeuN и качеством заживления костной ткани [2]. Высокий уровень экспрессии NeuN коррелирует с успешным восстановлением чувствительности в десне после дентальной имплантации [18]. Экспрессия NeuN коррелирует с активностью остеогенной

дифференцировки, что указывает на потенциальную связь между уровнем этого белка и восстановлением чувствительности и успешной интеграцией имплантата [19].

NO может рассматриваться как предиктор успешности дентальной имплантации, благодаря своей способности влиять на воспалительные процессы и остеоинтеграцию. NO играет важную роль в модуляции воспалительных ответов, что важно для успешного заживления после имплантации, также стимулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку остеобластов, а значит, влияет на процесс интеграции имплантата с костью.

VCAM-1 важна для регуляции воспалительных процессов и ангиогенезе, что может обусловливать ее значение в успешной остеоинтеграции при установке зубных имплантатов [26].

NSE может служить не только предиктором успешности имплантации, но и индикатором возможного развития осложнений.

Уровень экспрессии CLDN1 может коррелировать с эффективностью остеоинтеграции, что, в свою очередь, указывает на его потенциальную роль в предсказании успеха дентальной имплантации. Оптимизация уровня CLDN1 способна помочь в снижении воспалительных реакций, что способствует улучшению исхода имплантации. Повышенная экспрессия CLDN1 может быть связана с улучшенной биосовместимостью материалов имплантов, что также может быть индикатором успешности их применения. [3].

Снижение уровня E-кадгерина коррелирует с тяжестью воспаления в области имплантата, что подтверждает его потенциал как маркера для диагностики периимплантита [35]. Рассматривают возможность использования E-кадгерина как маркера для ранней диагностики воспалительных процессов вокруг имплантатов [29]. E-кадгерин важен для развития зубов, включая формирование эмали, коронки, пульпозного пространства и корней [34].

Совершенствование прогнозирования и оценки результативности дентальной имплантации на основе молекулярного профиля пациентов представляет собой перспективное направление. Современные исследования показывают, что изучение молекулярного профиля пациента может значительно улучшить точность прогнозов и оценку результатов имплантации. В научной литературе описан целый ряд перспективных молекул, позволяющих более детально оценить успешность дентальной имплантации. Используя молекулярные маркеры, можно повысить точность прогнозов, индивидуализировать подходы к лечению и обеспечить долгосрочную стабильность имплантатов.

Реакция тканей на имплантат при периимплантите представляет собой сложный патофизиологический процесс, который включает взаимодействие между имплантатом, окружающими тканями и иммунной системой организма. С позиций современных взглядов на патофизиологические молекулярно-клеточные механизмы периимплантита, наиболее значимыми маркерами следует считать α-тубулин (α-tubulin), β-тубулин (β-tubulin), циклооксигеназу-1,2,3 (COX1, COX2, COX3), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептор к нему (VEGFR), мелатонин (MT) и рецепторы к нему (MT1 и MT 2), ядерный белок нервных клеток (NeuN), оксид азота (NO), молекулу клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1), нейронспецифическую енолазу (NSE), клаудин-1 (CLDN1), и E-кадгерин (E-cadherin).

Комплексная оценка стоматологического статуса и панели биомаркеров позволяет прогнозировать отторжение имплантата, периимплантит и потерю костной ткани. При наличии периимплантита панель биомаркеров может быть использована для оценки тяжести заболевания, активности воспаления, степени разрушения костной ткани и эффективности проводимого 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.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. 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.

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов С.Д., Царев В.Н., Ипполитов Е.В., и др. Формирование биопленки на временных зубных протезах: соотношение процессов первичной микробной адгезии, коагрегации и колонизации // Стоматология. 2012. Т. 91, № 5–1. С. 5–10. EDN: PUAFWR

2. Гусельникова В.В., Коржевский Д.Э. NeuN — нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток // Acta naturae (русскоязычная версия). 2015. Т. 7, № 2. С. 46–52. EDN: TVLZZN

3. Ивина А.А., Бабиченко И.И., Рабинович О.Ф., Тогонидзе А.А. Белки Ki-67 и клаудин-1 при гиперплазии, плоскоклеточной внутриэпителиальной неоплазии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта // Стоматология. 2014. Т. 93, № 1. С. 3133. EDN: RWIGBZ
4. Костина И.Н., Яков А.Ю., Костин А.О. Периимплантатный мукозит и периимплантит: эпидемиология, современное понимание клиники и диагностики // Дентальная имплантология и хирургия. 2020. № 3/4. С. 50–57. EDN: ZAYHCM
5. Кулаков А.А., Коган Е.А., Брайловская Т.В., и др. Морфологические и молекулярно-биологические особенности воспалительных и регенераторных процессов в тканях пародонта при периимплантите и пародонтите // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. 2020. Т. 492, № 1. С. 300–304. doi: 10.31857/S2686738920030154 EDN: AWIDLC
6. Кулаков А.А., Коган Е.А., Николенко В.Н., и др. Клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей при периимплантите и пародонтите // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14, № 4. С. 653–659. doi: 10.14300/mnnc.2019.14162 EDN: SWGGOB
7. Лабис В.В., Базикян Э.А., Волков А.В., и др. Роль иммунных механизмов и оральной микрофлоры в патогенезе периимплантитов // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. № 3. С. 9. doi: 10.24411/2304-9081-2019-13018 EDN: IBZOCU
8. Майбородин И.В., Шевела А.А., Тодер М.С., Шевела А.И. Особенности взаимодействия дентальных имплантатов с живыми тканями и современные методы придания антибактериальных свойств материалам для имплантации // Российская стоматология. 2017. Т. 10, № 4. С. 32–41. doi: 10.17116/rosstomat201710432-40 EDN: YPXJMQ
9. Патент на изобретение RU № 2804384 C1/28.09.2023. Полякова А.А., Лунёв А.А., Соколович Н.А., Полякова В.О. Способ прогнозирования результатов дентальной имплантации у лиц молодого возраста с сахарным диабетом.
10. Полякова А.А., Медведев Д.С., Козлов К.Л., и др. Сигнальные молекулы как биомаркеры прогнозирования приживаемости имплантов у людей разного возраста // Успехи геронтологии. 2022. Т. 35, № 4. С. 466–471. doi: 10.34922/AE.2022.35.4.002 EDN: FDOBYS
11. Полякова А.А., Медведев Д.С., Полякова В.О. Патофизиологические механизмы приживаемости зубных имплантатов у пациентов пожилого возраста // Успехи геронтологии. 2022. Т. 35, № 4. С. 625. EDN: VXTGBB
12. Рыбалко А.С. Патофизиологическое обоснование прогноза исхода дентальной имплантации на основании оценки цитологического статуса прилежащих тканей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2023. 24 с. EDN: EZCLED
13. Тунева Н.А., Богачева Н.В. Сравнительная оценка микробной контаминации при пародонтите и периимплантите // Вестник Пермского университета. Серия Биология. 2021. № 2. С. 101–109. doi: 10.17072/1994-9952-2021-2-101-109 EDN: ATQQXT
14. Albrektsson T., Donos N., Working Group 1. Implant survival and complications. The third EAO consensus conference 2012 // Clin Oral Implants Res. 2012. Vol. 23, N S6. P. 63–65. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02557.x
15. Albrektsson T., Isidor F. Consensus report: Implant therapy. В кн.: Proceedings of the 1st European workshop on periodontology; Switzerland, Warth-Weiningen, 1–4 Feb 1993.
16. Alves C.H., Russi K.L., Rocha N.C., et al. Host-microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss // J Transl Med. 2022. Vol. 20. ID 425. doi: 10.1186/s12967-022-03636-9
17. Aras H., Cağlayan F., Güncü G.N., et al. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid // J Periodontol. 2007. Vol. 78, N 5. P. 868–873. doi: 10.1902/jop.2007.060412
18. Arthur A., Rychkov G., Shi S., et al. Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues // Stem Cells. 2008. Vol. 26, N 7. P. 1787–1795. doi: 10.1634/stemcells.2007-0979
19. Avinash K., Malaippan S., Dooraiswamy J.N. Methods of isolation and characterization of stem cells from different regions of oral cavity using markers: a systematic review // Int J Stem Cells. 2017. Vol. 10. P. 12–20. doi: 10.15283/ijsc17010
20. Berglundh T., Armitage G., Araujo M.G., et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions // J Clin Periodontol. 2018. Vol. 45, N S20. P. S286–S291. doi: 10.1111/jcpe.129579
21. Costa F.O., Takenaka-Martinez S., Cota L.O., et al. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up // J Clin Periodontol. 2012. Vol. 39, N 2. P. 173–181. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x
22. Derks J., Ichioka Y., Dionigi C., et al. Prevention and management of periimplant mucositis and peri-implantitis: A systematic review of outcome measures used in clinical studies in the last 10 years // J Clin Periodontol. 2023. Vol. 50, N S25. P. 55–66. doi: 10.1111/jcpe.13608
23. Desai J.P., Nair R.U. Oral health factors related to rapid oral health deterioration among older adults: a narrative review // J Clin Med. 2023. Vol. 12, N 9. ID 3202. doi: 10.3390/jcm12093202
24. Diaz P., Gonzalo E., Villagra L.J.G., et al. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis // BMC Oral Health. 2022. Vol. 22, N 1. ID 449. doi: 10.1186/s12903-022-02493-8
25. Gomez-Sosa J.F., Caviedes-Bucheli J., Díaz Barrera L.E. Gene expression of vascular endothelial growth factor a and its receptors in dental pulp of immature and mature teeth // Eur Endod J. 2021. Vol. 6, N 3. P. 259–263. doi: 10.14744/eej.2021.86580
26. Hatori A., Fujii Y., Kawase-Koga Y., et al. VCAM-1 and GFPT-2: Predictive markers of osteoblast differentiation in human dental pulp stem cells // Bone. 2023. Vol. 166. ID 116575. doi: 10.1016/j.bone.2022.116575
27. Heitz-Mayfield L.J., Aaboe M., Araujo M., et al. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry // Clin Oral Implant Res. 2018. Vol. 29, N S16. P. 351–358. doi: 10.1111/clr.13307
28. Heitz-Mayfield L.J.A. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators // J Clin Periodontol. 2008. Vol. 35, N S8. P. 292–304. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x
29. Hernndez M., Vernal R., Sorsa T., et al. The role of immuno-inflammatory response in the pathogenesis of chronic periodontitis and development of chair-side point of care diagnostics. В кн.: Pathogenesis treat periodontitis / N. Buduneli, editor. InTech, 2012. doi: 10.5772/32658
30. Hong D.G.K., Oh J.-h. Recent advances in dental implants // Maxillofac Plast Reconstr Surg. 2017. Vol. 39. ID 33. doi: 10.1186/s40902-017-0132-2

31. Jepsen S., Berglundh T., Genco R., et al. Primary prevention of periimplantitis: Managing peri-implant mucositis // J Clin Periodontol. 2015. Vol. 42, N S16. P. S152–S157. doi: 10.1111/jcpe.12369
32. Katafuchi M., Weinstein B.F., Leroux B.G., et al. Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: a cross-sectional radiographic analysis // J Clin Periodontol. 2018. Vol. 45, N 2. P. 225–232. doi: 10.1111/jcpe.12829
33. Krennmair G., Seemann R., Piehslinger E. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings // J Clin Periodontol. 2010. Vol. 37, N 10. P. 928–936. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01606.x
34. Kyrkanides S., Trochesset D., Cordero-Ricardo M., Brouxhon S.M. Conditional ablation of E-cadherin in the oral epithelium progeny results in tooth anomalies // Clin Exp Dent Res. 2022. Vol. 8, N 5. P. 1185–1191. doi: 10.1002/cre2.612
35. Lahteenmaki H., Umeizudike K.A., Heikkinen A.M., et al. aMMP-8 point-of-care/chairside oral fluid technology as a rapid, non-invasive tool for periodontitis and peri-implantitis screening in a medical care setting // Diagnostics. 2020. Vol. 10, N 8. ID 562. doi: 10.3390/diagnostics10080562
36. Liu M., Wang Y., Zhang S., Wei Q., Li X. Success factors of additive manufactured root analogue implants // ACS Biomater Sci Eng. 2022. Vol. 8, N 2. P. 360–378. doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c01079
37. Loos B.G., Van Dyke T.E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease // Periodontology. 2000. Vol. 83, N 1. P. 26–39. doi: 10.1111/prd.12297
38. Marcello-Machado R.M., Faot F., Schuster A.J., et al. Mapping of inflammatory biomarkers in the peri-implant crevicular fluid before and after the occlusal loading of narrow diameter implants // Clin Oral Invest. 2020. Vol. 24. P. 1311–1320. doi: 10.1007/s00784-019-03010-y
39. Martins B.R., Pinto T.S., da Costa Fernandes C.J., et al. PI3K/AKT signaling drives titanium-induced angiogenic stimulus // J Mater Sci: Mater Med. 2021. Vol. 32. ID 18. doi: 10.1007/s10856-020-06473-8
40. Mesa F., Aguilar M., Galindo-Moreno P., et al. Cyclooxygenase-2 expression in gingival biopsies from periodontal patients is correlated with connective tissue loss // J Periodontol. 2012. Vol. 83, N 12. P. 1538–1545. doi: 10.1902/jop.2012.110561
41. Raines A.L., Berger M.B., Patel N., et al. VEGF-A regulates angiogenesis during osseointegration of Ti implants via paracrine/autocrine regulation of osteoblast response to hierarchical microstructure of the surface // J Biomed Mater Res A. 2019. Vol. 107, N 2. P. 423–433. doi: 10.1002/jbm.a.36559
42. Renvert S., Persson G.R., Pirih F.Q., Camargo P.M. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations // J Clin Periodontol. 2018. Vol. 45, N S20. P. S278–S285. doi: 10.1111/jcpe.12956
43. Renvert S., Persson G.R., Pirih F.Q., Camargo P.M. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations // J Periodontol. 2018. Vol. 89, N S1. P. S304–S312. doi: 10.1002/JPER.17-0588
44. Rinke S., Nordlohne M., Leha A., et al. Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: Results from a practice-based cross-sectional study // J Periodontal Implant Sci. 2020. Vol. 50, N 3. P. 183–196. doi: 10.5051/jpis.2020.50.3.18391
45. Roccuzzo A., Imber J.C., Salvi G.E., Roccuzzo M. Peri-implantitis as the consequence of errors in implant therapy // Periodontol 2000. 2023. Vol. 92, N 1. P. 350–361. doi: 10.1111/prd.12482
46. Swarup S., Sabharwal P., Meena M.K., et al. Calprotectin and N-telopeptide of type I collagen (NTx) as gingival crevicular fluid (GCF) biomarker in peri-implantitis patients // Cureus. 2022. Vol. 14, N 8. ID e28430. doi: 10.7759/cureus.28430
47. Taskan M.M., Gevrek F. PPAR-γ, RXR, VDR, and COX-2 Expressions in gingival tissue samples of healthy individuals, periodontitis and peri-implantitis patients // Niger J Clin Pract. 2020. Vol. 23, N 1. P. 46–53. doi: 10.4103/njcp.njcp_349_19
48. Wu J., Liu Y., Cao Q., et al. Growth factors enhanced angiogenesis and osteogenesis on polydopamine coated titanium surface for bone regeneration // Mater Des. 2020. Vol. 196. ID 109162. doi: 10.1016/j.matdes.2020.109162
49. Yang Y.-Q., Tan Y.-Y., Wong R., et al. The role of vascular endothelial growth factor in ossification // Int J Oral Sci. 2012. Vol. 4, N 2. P. 64–68. doi: 10.1038/ijos.2012.33
50. Zhang L., Li X., Yan H., Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97, N 3. ID e9642. doi: 10.1097/MD.0000000000009642

REFERENCES

1. Arutiunov SD, Tsarev VN, Ippolitov EV, et al. Biofilm formation on temporary dentures: correlation of primary adhesion, coaggregation and colonization. *Stomatology*. 2012;91(5–1):5–10. EDN: PUAFWR
2. Gusel'nikova VV, Korzhevskiy DE. Neun as a neuronal nuclear antigen and neuron differentiation marker. *Acta Naturae*. 2015;7(2):46–52. EDN: TVLZZN
3. Ivina AA, Babichenko II, Rabinovich OF, Togonidze AA. Ki-67 and Claudin-1 expression in hyperplasia, oral squamous inthraepithelial neoplasia and oral squamous cell carcinoma. *Stomatology*. 2014;93(1):3133. EDN: RWIGBZ
4. Kostina IN, Yakov AYu, Kostin AO. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: epidemiology, current understanding of clinic and diagnostics. *Dental implantology and surgery*. 2020;(3/4):50–57. EDN: ZAYHCM (In Russ.)
5. Kulakov AA, Kogan EA, Brailovskaya TV, et al. Morphological and molecular-biological features of inflammatory and regeneratory processes in peridont tissues with periimplantitis and periodontitis. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2020;492(1):300–304. doi: 10.31857/S2686738920030154 EDN: AWIDLC
6. Kulakov AA, Kogan EA, Nikolenko VN, et al. Clinical-morphological and immunohistochemical study of tissues during periimplantit and periodontitis. *Medical news of North Caucasus*. 2019;14(4): 653–659. doi: 10.14300/mnnc.2019.14162 EDN: SWGGOB
7. Labis VV, Bazikyan EA, Volkov AV, et al. The role of immune mechanisms and oral microflora in the pathogenesis of periimplantites. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2019;(3):9. doi: 10.24411/2304-9081-2019-13018 EDN: IBZOCU
8. Maiborodin IV, Shevela AA, Toder MS, Shevela AI. The features of interaction between dental implants and organism tissues and the modern methods of creation of antibacterial covering on im-

plant surfaces. *Russian journal of stomatology*. 2017;10(4):32–41. doi: 10.17116/rosstomat201710432-40 EDN: YPXJMQ
9. Patent RU No. 2804384 C1/28.09.2023. Polyakova AA, Lunev AA, Sokolovich NA, Polyakova VO. *Method of predicting the results of dental implantation in young people with diabetes mellitus*. (In Russ.)
10. Polyakova AA, Medvedev DS, Kozlov KL, et al. Signaling molecules as biomarkers for predicting implant survival in people of different ages. *Advances in gerontology*. 2022;35(4):466–471. doi: 10.34922/AE.2022.35.4.002 EDN: FDOBYS
11. Polyakova AA, Medvedev DS, Polyakova VO. Pathophysiologic mechanisms of dental implants adhesion in elderly patients. *Advances in gerontology*. 2022;35(4):625. EDN: VXTGBB (In Russ.)
12. Rybalko AS. *Pathophysiologic substantiation of the prognosis of the outcome of dental implantation on the basis of the assessment of the cytologic status of adjacent tissues* [dissertation abstract]. Moscow; 2023. 24 p. EDN: EZCLED (In Russ.)
13. Tuneva NA, Bogacheva NV. Comparative evaluation of microbial contamination in and periodontitis and periimplantitis. Review. Bulletin of Perm University. *Biology*. 2021;(2):101–109. doi: 10.17072/1994-9952-2021-2-101-109 EDN: ATQQXT
14. Albrektsson T, Donos N, Working Group 1. Implant survival and complications. The third EAO consensus conference 2012. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(S6):63–65. doi: 10.1111/j.1600-0501.2012.02557.x
15. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report: Implant therapy. In: *Proceedings of the 1st European workshop on periodontology*; Switzerland, Warth-Weiningen, 1–4 Feb 1993.
16. Alves CH, Russi KL, Rocha NC, et al. Host-microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss. *J Transl Med*. 2022;20:425. doi: 10.1186/s12967-022-03636-9
17. Aras H, Cağlayan F, Güncü GN, et al. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid. *J Periodontol*. 2007;78(5):868–873. doi: 10.1902/jop.2007.060412
18. Arthur A, Rychkov G, Shi S, et al. Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues. *Stem Cells*. 2008;26(7):1787–1795. doi: 10.1634/stemcells.2007-0979
19. Avinash K, Malaippan S, Dooraiswamy JN. Methods of isolation and characterization of stem cells from different regions of oral cavity using markers: a systematic review. *Int J Stem Cells*. 2017;10:12–20. doi: 10.15283/ijsc17010
20. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(S20):S286–S291. doi: 10.1111/jcpe.129579
21. Costa FO, Takenaka-Martinez S, Cota LO, et al. Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 2012;39(2):173–181. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x
22. Derks J, Ichioka Y, Dionigi C, et al. Prevention and management of periimplant mucositis and peri-implantitis: A systematic review of outcome measures used in clinical studies in the last 10 years. *J Clin Periodontol*. 2023;50(S25):55–66. doi: 10.1111/jcpe.13608
23. Desai JP, Nair RU. Oral health factors related to rapid oral health deterioration among older adults: a narrative review. *J Clin Med*. 2023;12(9):3202. doi: 10.3390/jcm12093202
24. Diaz P, Gonzalo E, Villagra LJG, et al. What is the prevalence of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):449. doi: 10.1186/s12903-022-02493-8
25. Gomez-Sosa JF, Caviedes-Bucheli J, Díaz Barrera LE. Gene expression of vascular endothelial growth factor a and its receptors in dental pulp of immature and mature teeth. *Eur Endod J*. 2021;6(3):259–263. doi: 10.14744/eej.2021.86580
26. Hatori A, Fujii Y, Kawase-Koga Y, et al. VCAM-1 and GFPT-2: Predictive markers of osteoblast differentiation in human dental pulp stem cells. *Bone*. 2023;166:116575. doi: 10.1016/j.bone.2022.116575
27. Heitz-Mayfield LJ, Aaboe M, Araujo M, et al. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry. *Clin Oral Implant Res*. 2018;29(S16):351–358. doi: 10.1111/clr.13307
28. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *J Clin Periodontol*. 2008;35(S8):292–304. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x
29. Hernndez M, Vernal R, Sorsa T, et al. The role of immunoinflammatory response in the pathogenesis of chronic periodontitis and development of chair-side point of care diagnostics. In: Buduneli N, editor. *Pathogenesis treat periodontitis*. InTech; 2012. doi: 10.5772/32658
30. Hong DGK, Oh J-h. Recent advances in dental implants. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2017;39:33. doi: 10.1186/s40902-017-0132-2
31. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, et al. Primary prevention of periimplantitis: Managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(S16):S152–S157. doi: 10.1111/jcpe.12369
32. Katafuchi M, Weinstein BF, Leroux BG, et al. Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: a cross-sectional radiographic analysis. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):225–232. doi: 10.1111/jcpe.12829
33. Krennmair G, Seemann R, Piehslinger E. Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings. *J Clin Periodontol*. 2010;37(10):928–936. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01606.x
34. Kyrkanides S, Trochesset D, Cordero-Ricardo M, Brouxhon SM. Conditional ablation of E-cadherin in the oral epithelium progeny results in tooth anomalies. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(5):1185–1191. doi: 10.1002/cre2.612
35. Lahteenmaki H, Umeizudike KA, Heikkinen AM, et al. aMMP-8 point-of-care/chairside oral fluid technology as a rapid, non-invasive tool for periodontitis and peri-implantitis screening in a medical care setting. *Diagnostics*. 2020;10(8):562. doi: 10.3390/diagnostics10080562
36. Liu M, Wang Y, Zhang S, Wei Q, Li X. Success factors of additive manufactured root analogue implants. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022;8(2):360–378. doi: 10.1021/acsbiomaterials.1c01079
37. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology*. 2000;83(1):26–39. doi: 10.1111/prd.12297
38. Marcello-Machado RM, Faot F, Schuster AJ, et al. Mapping of inflammatory biomarkers in the peri-implant crevicular fluid before and after the occlusal loading of narrow diameter implants. *Clin Oral Invest*. 2020;24:1311–1320. doi: 10.1007/s00784-019-03010-y
39. Martins BR, Pinto TS, da Costa Fernandes CJ, et al. PI3K/AKT signaling drives titanium-induced angiogenic stimulus. *J Mater Sci: Mater Med*. 2021;32:18. doi: 10.1007/s10856-020-06473-8
40. Mesa F, Aguilar M, Galindo-Moreno P, et al. Cyclooxygenase-2 expression in gingival biopsies from periodontal patients is

correlated with connective tissue loss. *J Periodontol*. 2012;83(12): 1538–1545. doi: 10.1902/jop.2012.110561
41. Raines AL, Berger MB, Patel N, et al. VEGF-A regulates angiogenesis during osseointegration of Ti implants via paracrine/autocrine regulation of osteoblast response to hierarchical microstructure of the surface. *J Biomed Mater Res A*. 2019;107(2):423–433. doi: 10.1002/jbm.a.36559
42. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018;45(S20): S278–S285. doi: 10.1111/jcpe.12956
43. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89(S1): S304–S312. doi: 10.1002/JPER.17-0588
44. Rinke S, Nordlohne M, Leha A, et al. Risk indicators for mucositis and peri-implantitis: Results from a practice-based cross-sectional study. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50(3):183–196. doi: 10.5051/jpis.2020.50.3.18391
45. Roccuzzo A, Imber JC, Salvi GE, Roccuzzo M. Peri-implantitis as the consequence of errors in implant therapy. *Periodontol 2000*. 2023;92(1):350–361. doi: 10.1111/prd.12482
46. Swarup S, Sabharwal P, Meena MK, et al. Calprotectin and N-telopeptide of type I collagen (NTx) as gingival crevicular fluid (GCF) biomarker in peri-implantitis patients. *Cureus*. 2022;14(8):e28430. doi: 10.7759/cureus.28430
47. Taskan MM, Gevrek F. PPAR-γ, RXR, VDR, and COX-2 Expressions in gingival tissue samples of healthy individuals, periodontitis and peri-implantitis patients. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(1):46–53. doi: 10.4103/njcp.njcp_349_19
48. Wu J, Liu Y, Cao Q, et al. Growth factors enhanced angiogenesis and osteogenesis on polydopamine coated titanium surface for bone regeneration. *Mater Des*. 2020;196:109162. doi: 10.1016/j.matdes.2020.109162
49. Yang Y-Q, Tan Y-Y, Wong R, et al. The role of vascular endothelial growth factor in ossification. *Int J Oral Sci*. 2012;4(2):64–68. doi: 10.1038/ijos.2012.33
50. Zhang L, Li X, Yan H, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e9642. doi: 10.1097/MD.0000000000009642

ОБ АВТОРАХ

***Анастасия Алексеевна Полякова,** ассистент кафедры профессионального образования и довузовской подготовки, ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия; адрес: Россия, 195272, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; ORCID: 0000-0002-2808-3018; eLibrary SPIN: 1344-4546; e-mail: aapol13@yandex.ru

Наталия Александровна Соколович, д-р мед. наук, профессор кафедры стоматологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-4545-2994; eLibrary SPIN: 1017-8210; e-mail: lun_nat@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; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Anastasia A. Polyakova,** Assistant at the Department of Vocational Education and Pre-University Training, Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia; address: 72A Kondratievsky av., Saint Petersburg, 195272, Russia; ORCID: 0000-0002-2808-3018; eLibrary SPIN: 1344-4546; e-mail: aapol13@yandex.ru

Natalia A. Sokolovich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000- 0003-4545-2994; eLibrary SPIN: 1017-8210; e-mail: lun_nat@mail.ru

Andrey G. Vasiliev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8539-7128; eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15683-91

Клинический случай, динамика течения заболевания у пациента с мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса, обусловленной мутацией в гене *SYNE2*

В.М. Суслов, Д.О. Иванов, Д.И. Руденко, Л.Н. Либерман, Г.А. Суслова

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

АННОТАЦИЯ

Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса — генетически гетерогенное заболевание с Х-сцепленными рецессивными, аутосомно-доминантными и аутосомно-рецессивными типами наследования, которое может обусловливаться мутациями в генах *EMD*, *LMNA*, *SYNE1* и *SYNE2*. Для данной дистрофии, обусловленной мутацией в гене *SYNE2*, характерен аутосомно-доминантный тип наследования с дебютом клинической симптоматики в детском возрасте. Данную форму характеризуют преимущественно проксимальная мышечная слабость верхних и нижних конечностей, кардиологические осложнения. В статье представлен клинический случай мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса, обусловленной мутацией в гене *SYNE2*, клинические и инструментальные методы обследования, динамика течения заболевания. За период наблюдения 6 мес. у ребенка отмечено значительное ухудшение моторных функций: снижение дистанции 6-минутного теста ходьбы, возможностей ходьбы и передвижения (раздел D1) по шкале Motor function measure, результатов тестов на скорость. Установлено также неуклонно прогрессирующее нарушение дыхательных и бульбарных функций, что требует регулярного динамического наблюдения, ежедневного контроля сатурации кислорода, необходима ночная и дневная неинвазивная искусственная вентиляция легких. С учетом литературных данных, ранее описанных клинических случаев пациента характеризует высокий риск развития нарушений ритма сердца и дилатационной кардиомиопатии, что требует надлежащего мониторирования не реже 1 раза в 6 мес. Данная статья может быть полезна врачам неврологам, педиатрам, пульмонологам и кардиологам.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса; миопатия; динамика; магнитно-резонансная томография мышц.

Как цитировать

Суслов В.М., Иванов Д.О., Руденко Д.И., Либерман Л.Н., Суслова Г.А. Клинический случай, динамика течения заболевания у пациента с мышечной дистрофией Эмери–Дрейфуса, обусловленной мутацией в гене *SYNE2* // Педиатр. 2024. Т. 15, № 6. С. 83–91. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15683-91

Рукопись получена: 21.10.2024 **Рукопись одобрена:** 25.11.2024 **Опубликована online:** 30.12.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15683-91

Clinical case, dynamics of the disease in a patient with Emery–Dreyfus muscular dystrophy caused by a mutation in the *SYNE2* gene

Vasiliy M. Suslov, Dmitry O. Ivanov, Dmitry I. Rudenko, Larisa N. Lieberman, Galina A. Suslova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Emery–Dreyfus muscular dystrophy is a genetically heterogeneous disease with X-linked recessive, autosomal dominant and autosomal recessive forms, which can be caused by mutations in the *EMD*, *LMNA*, *SYNE1* and *SYNE2* genes. Emery–Dreyfus muscular dystrophy caused by a mutation in the *SYNE2* gene is characterized by an autosomal dominant mode of inheritance with the onset of clinical symptoms in childhood. This form is characterized primarily by proximal muscle weakness of the upper and lower extremities and cardiac complications. The article describes a patient with Emery–Dreyfus muscular dystrophy caused by a mutation in the *SYNE2* gene. The article presents clinical and instrumental examination methods, the dynamics of the course of the disease. During the observation period of 6 months, the patient showed a significant decrease in motor functions — a decrease in the distance of the 6-minute walking test, the ability to walk and move (D1) on the scale "motor function measure", the results of speed tests. The patient also has a steadily progressive impairment of respiratory and bulbar functions, which requires regular dynamic monitoring, every day monitoring of oxygen saturation, and night and daytime non-invasive artificial ventilation is indicated. Taking into account the literature data and previously described clinical cases, the patient is characterized by a high risk of developing heart rhythm disturbances and dilated cardiomyopathy, which requires proper monitoring at least once every 6 months.

Keywords: Emery–Dreyfus muscular dystrophy; myopathy; dynamics; muscle magnetic resonance imaging.

To cite this article

Suslov VM, Ivanov DO, Rudenko DI, Lieberman LN, Suslova GA. Clinical case, dynamics of the disease in a patient with Emery–Dreyfus muscular dystrophy caused by a mutation in the *SYNE2* gene. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(6):83–91. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15683-91

Received: 21.10.2024 **Accepted:** 25.11.2024 **Published online:** 30.12.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса (МДЭД) представляет собой генетически гетерогенное заболевание с Х-сцепленными рецессивными, аутосомно-доминантными и аутосомно-рецессивными формами [1, 9, 13, 18]. Развитие заболевания ассоциировано с мутациями в генах, кодирующих белки ядерной мембраны, включая ген *EMD*, кодирующий эмерин, ген *LMNA*, кодирующий ламин А и ламин С, и гены *SYNE1* и *SYNE2*, кодирующие несприн [4].

Белок, кодируемый геном *SYNE2*, — это пептид внешней мембраны ядра, который связывает цитоплазматический F-актин [12], позволяя привязать ядро к цитоскелету и помогая поддерживать структурную целостность ядра. Его специфические изоформы внутренней мембраны ядра высоко экспрессируются в мышцах и сердце и связывают белки ламин А и эмерин. Подобно эмерину, сохранение специфических изоформ несприна в мембране зависит от связывания ламина А, тогда как сохранение эмерина в ней также зависит от связывания несприна. Соединяясь с ламинами и эмерином, несприны связывают цитоскелет и внутреннюю мембрану с внешней мембраной и цитоскелетом, образуя мостиковый комплекс с белками через просветное пространство между внутренней и внешней мембраной [21]. Для этого гена было обнаружено несколько вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы [19, 20].

Частота и распространенность МДЭД, обусловленной мутациями генов *SYNE1* и *SYNE2*, в настоящее время неизвестны. По данным метаанализа, общая распространенность МДЭД во всех возрастных группах составляет 0,39 на 100 000 человек [2, 15, 20].

Клинический фенотип мышечной дистрофии, обусловленной мутациями в генах *SYNE1* и *SYNE2*, характеризует высокая вариабельность тяжести клинической симптоматики — от бессимптомного повышения активности креатинфосфокиназы в крови до тяжелого быстро прогрессирующего течения с развитием кардиомиопатии [6, 9, 10]. Характерная особенность МДЭД, обусловленной мутацией в гене *SYNE2*, — это аутосомно-доминантный тип наследования с дебютом клинической симптоматики в детском возрасте. Данную форму характеризует преимущественно проксимальная мышечная слабость верхних и нижних конечностей, при этом, в отличие от МДЭД, обусловленной мутацией в гене *EMD*, выраженные суставные контрактуры не характерны [3, 8, 14]. На поздних стадиях часто описывают кардиологические осложнения [5, 16].

Тем не менее, приведены и атипичные случаи МДЭД, обусловленной мутацией в данном гене. Описан случай двоих пациентов — отца и сына, для которых была характерна прогрессирующая мышечная слабость с контрактурами верхних конечностей, но без кардиомиопатии [11]. Также был описан атипичный случай сердечной недостаточности, обусловленной мутацией в гене *SYNE2*, протекавшей без мышечной слабости, у подростка 14 лет с летальным исходом [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 10 лет. Поступил в клинику Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета с жалобами на прогрессирующую мышечную слабость, слабость мышц шеи, утомляемость, одышку, плохую переносимость физических нагрузок, нарушение осанки. Беспокоят эпизоды ночных апноэ, затруднение дыхания в положении лежа, обусловленные бульбарным парезом, гиперсаливацией.

Анамнез болезни. Первые жалобы возникли с 4 лет, беспокоили утомляемость, одышка, плохая переносимость физических нагрузок. В возрасте 7 лет обратились за консультацией к неврологу, выполнена электронейромиография, выявлены выраженные признаки первично-мышечного поражения верхних и нижних конечностей. По данным биохимического анализа крови обнаружено небольшое повышение активности креатинфосфокиназы до 301 Ед/л (референтные значения — менее 247 Ед/л). Поставлен диагноз: G71.9 — первичное поражение мышц неуточненное. Проведен дифференциальный диагноз между различными формами мышечных дистрофий, гликогенозами. В настоящее время отмечено прогрессирующее течение заболевания в виде ухудшения осанки, нарастания слабости в верхних и нижних конечностях, мышцах-разгибателях туловища и шеи, тяжело вставать с пола, подниматься по лестнице.

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й неосложненной беременности, 2-е срочные роды, физиологические. Масса тела при рождении 3600 г, рост 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Период новорожденности без особенностей, мышечный тонус физиологический. Психомоторное развитие на 1-м году жизни по возрасту: держал голову с 1,5 мес., переворачивался с 3–4 мес., садился с 6 мес., вставал у опоры с 9 мес., ходил с 11 мес. Психоречевое развитие по возрасту. В 1-й год зарегистрировано сотрясение головного мозга (падение с высоты своего роста). Наследственный анамнез не отягощен, 5 родных братьев — здоровы. Медикаментозная терапия с декабря 2023 г.: доза левокарнитина — 300 мг 3 раза в день, доза убидекаренона — 50 мг 1 раз в день. Немедикаментозная терапия включала регулярное выполнение аэробной гимнастики без отягощения, занятия на велотренажере с низким сопротивлением длительностью 1 ч с частотой 3 раза в неделю, дыхательная гимнастика и упражнения на растягивание крупных и мелких суставов ежедневно.

Первичный физикальный осмотр. Масса тела 23,0 кг (2 центильный интервал), рост 118 см (1 центильный интервал). Телосложение астеническое, дисгармоничное. Кожные покровы, видимые слизистые оболочки чистые. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 114/60 мм рт. ст., пульс 106 уд./мин, ритмичный. Дыхание везикулярное, без хрипов, частота дыхательных движений 25 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, доступный глубокой пальпации. Границы печени не увеличены. Синдром поколачивания отрицательный.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15683-91

Неврологический статус при первичном осмотре. Сознание ясное. Во времени, личности и пространстве ориентирован. Зрачки D=S, фотореакция (+). Движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Гипомимия, слабость круговых мышц рта и глаз, асимметрия мимической мускулатуры. Слух не изменен. Бульбарный парез, гиперсаливация. Фарингеальный рефлекс снижен. Язык по средней линии. Периферический парез: выраженная слабость мышц сгибателей шеи, брюшного пресса (1 балл), слабость больших ягодичных мышц (4 балла), подвздошно-поясничных мышц (3 балла), двуглавых мышц бедра (3+ балла). Ослабленный кашлевой толчок. Подъем с пола с приемами Говерса. Глубокие рефлексы низкие с рук и ног D=S. Мышечный тонус низкий D=S в руках и ногах. S-образный сколиоз, крыловидные лопатки, воронкообразная деформация грудной клетки. Формирующиеся сгибательные контрактуры локтевых суставов. Патологических рефлексов нет. Координационные пробы удовлетворительные. В позе Ромберга устойчив. Чувствительность не нарушена. Гиперкинезов нет. Менингеальные знаки отрицательные. Фотографии пациента представлены на рис. 1–3. Динамика течения заболевания по результатам функционального тестирования представлена в табл. 1.

Обследование пациента

Панель «нервно-мышечные заболевания» 15.03.2023: молекулярно-генетическое исследование было проведено методом секвенирования нового поколения, выявлен гетерозиготный вариант в гене *SYNE2* c.3932C>G, chr14:64129792C>G, p.Ala1311Gly с дальнейшей верификацией по Сэнгеру.

Эхокардиограмма 30.03.2023: открытое овальное окно 2,0 мм, фракция выброса 62 %, верхушечные поперечные аномальные сухожильные эктопические хорды в полости левого желудочка.

Электрокардиограмма 30.03.2023: синусовый ритм, частота сердечных сокращений 83 в минуту, PQ 150, QRS80, QT 360.

Полисомнография 24.03.2023: За время исследования зарегистрировано 11 эпизодов апноэ, 260 эпизодов гипопноэ. Индекс апноэ-гипопноэ: 48 в час. Нарушения дыхания сопровождались эпизодами резко сниженных (<70 %) эпизодов десатурации. Средние показатели насыщения крови кислородом в течение ночи — 78 %, минимальная сатурация — 42 %. Заключение: гипопноэ сна смешанного генеза тяжелой степени. Морфология характерна для «диафрагмальных» гипопноэ. С учетом проявления событий в быстрой (rapid-eye-movement)

Таблица 1. Динамика двигательных возможностей и спирометрии пациента
Table 1. Dynamics of motor capabilities and spirometry of the patient

Функциональные тесты / Functional tests	Исходный уровень / Baseline	Повторный осмотр через 6 мес. / Second examination after 6 month
Дистанция 6-минутного теста ходьбы, м / 6 minute walk distance, m	425	327
Шкала Motor Function Measure: D1 (подъем и передвижение), % / Motor Function Measure scale: D1 (stand and supine), %	79,5	74,4
Шкала Motor Function Measure: D2 (аксиальная и проксимальная функции), % / Motor Function Measure scale: D2 (axial and proximal functions), %	91,7	91,7
Шкала Motor Function Measure: D3 (дистальные функции), % / Motor Function Measure scale: D3 (distal functions),%	95,2	100
Время подъема с пола, с / Time to stand from the floor, sec	3,2	3,6
Время бега на дистанцию 10 м, с / Time to run 10 m. distance, sec	5,6	5,9
Время подъема на 4 ступени, с / Time to ascend 4 steps, sec	2,7	2,6
Время спуска на 4 ступени, с / Time to descend 4 steps, sec	1,6	2,0
Объем форсированного выдоха за 1 с, л / Forced exhalation volume in 1 sec, L	0,57 (37 % от должного / %pred)	0,53 (34 % от должного / %pred)
Форсированная жизненная емкость легких, л / Forced vital capacity, L	0,58 (32 % от должного / %pred)	0,55 (30 % от должного / %pred)
Пиковая скорость выдоха, л/с / Peak expiratory flow, L/sec	0,88 (35 % от должного / %pred)	113 (47 % от должного / %pred)

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15683-91

и медленной (non rapid-eye-movement) фазах сна — проявление тяжелой дыхательной недостаточности. Синдром выраженной ночной гипоксемии. Косвенные признаки ночной гиповентиляции.

Ночная пульсоксиметрия 30.03.2023: снижение сатурации O_2 до 73 %.

Креатинфосфокиназа: 337 Ед/л; лактатдегидрогеназа: 224 Ед/л.

Магнитно-резонансная томография скелетных мышц

Пациенту выполнена магнитно-резонансная томография скелетных мышц плечевого, тазового пояса, бедер и голеней в аксиальных проекциях с применением протоколов T1-взвешенных изображений и Short Tau Inversion Recovery (STIR). Оценена выраженность фиброзно-жировой дегенерации по шкале Mercuri [17] (табл. 2).

В тазовом поясе на T1-взвешенные изображениях отмечены симметричная атрофия и фиброзно-жировая дегенерация скелетных мышц: в *m. gluteus max*. стадия IIb в проксимальных отделах и стадия III в дистальных отделах), *m. gluteus medius* и *minumus* стадия IIb, в *m. tensor fasciae latae* стадия IIa. Отмечены начальные изменения в *m. adductor longus* и *brevis* (стадия I). При оценке изображений в режиме STIR патологически измененного сигнала не выявлено. В области бедер на T1-взвешенных изображениях отмечены симметричная фиброзно-жировая дегенерация и атрофия мышц. Обнаружена полная фиброзно-жировая дегенерация *m. semimembranosus* с двух сторон (стадия IV). Наибольшее поражение можно наблюдать в *m. sartorius* (стадия III), *m. adductor magnus* и *m. biceps femoris* (стадии IIb–III). Отмечена умеренная жировая дегенерация в *m. semitendinosis*, *m. rectus femoris*, *m. vastis lateralis*, *m. vastis medialis* и *m. intermedius* (стадия IIa). Начальные изменения в m. gracilis (стадия I). В режиме STIR данных о патологическом измененном сигнале не выявлено. В области голеней отмечена фиброзно-жировая дегенерация с двух сторон *m. soleus* и *m. gastrocnemius* (стадия IIa), начальные изменения в *m. tibialis anterior*, m. peroneus (стадия I). При оценке изображений в режиме SITR гиперинтенсивный сигнал не обнаружен (рис. 4, *a*).

В области плечевого пояса отмечены симметричная атрофия и фиброзно-жировая дегенерация скелетных мышц: выраженные изменения паравертебральных мышц (стадии III–IV), умеренные изменения в *m. biceps brachii*, *m. deltoideus*, *m. pectoralis major* и *minor* (стадия I). В режиме STIR данных о патологическом измененном сигнале не выявлено (рис. 4, *b*).

За период наблюдения в течение 6 мес., в возрасте 10,5 лет, у пациента было отмечено ухудшение двигательных навыков, снижение дистанции 6-минутного теста ходьбы, двигательных возможностей по шкале Motor function measure, снижение показателей скорости при выполнении тестов на время. Обращает на себя внимание нарастание слабости в паравертебральных мышцах

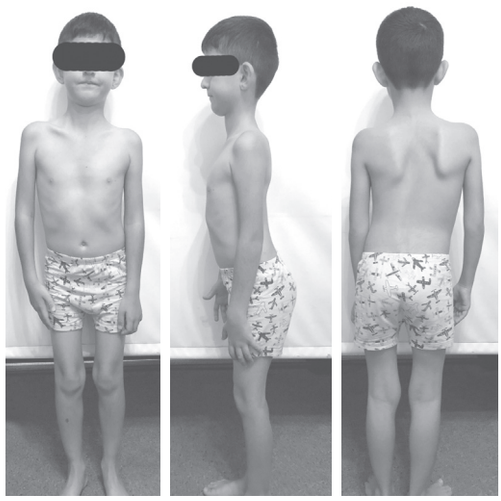


Рис. 1. Пациент, 10 лет: асимметрия плечевого пояса, крыловидные лопатки, поясничный гиперлордоз
Fig. 1. Patient, 10 years old: asymmetry of the shoulder girdle, scapular winging, lumbar hyperlordosis



Рис. 2. Пациент, 10 лет: гипомимия, слабость круговых мышц рта, асимметрия мимической мускулатуры
Fig. 2. Patient, 10 years old: hypomimia, weakness of the orbicularis oris muscles, asymmetry of the facial muscles



Рис. 3. Пациент, 10 лет: слабость паравертебральных мышц и мышц разгибателей шеи, усиливающаяся при физических нагрузках
Fig. 3. Patient, 10 years old: weakness of the paravertebral muscles and neck extensor muscles, aggravated by physical activity

Таблица 2. Стадии фиброзно-жировой дегенерации по шкале Mercuri
Table 2. Mercuri fibrofatty degeneration stage scale

Баллы / Score	Стадия дегенерации мышечной ткани / Stage of muscle tissue degeneration
0	Нормальная мышечная ткань / Normal muscle tissue
1	Начальные проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с небольшими участками повышения сигнала / Early “moth-eaten” appearance, with scattered small areas of increased signal
2a	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала, начинающими сливаться, с вовлечением до 30 % объема мышцы / Late “moth-eaten” appearance, with numerous increased areas with beginning confluence, comprising less than 30 % of the volume of the individual muscle
2b	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышения МР-сигнала, начинающими сливаться, с вовлечением 30–60 % объема мышцы / Late “moth-eaten” appearance, with numerous increased areas with beginning confluence, comprising less than 30–60 % of the volume of the individual muscle
3	Появление размытости и нечеткости из-за слияния не менее 3 областей в одной мышце с повышением МР-сигнала / Washed-out appearance, fuzzy appearance due to not less than 3 confluent areas with signal increasing
4	Последняя стадия дегенерации мышечной ткани, замещение ее соединительной и жировой тканями с повышенным МР-сигналом, при этом различимы кольца фасций и нервно-сосудистые пучки / End stage appearance, muscle replace by connective and fat tissue with signal increasing, with only a rim of fascia and neurovascular structures distinguishable

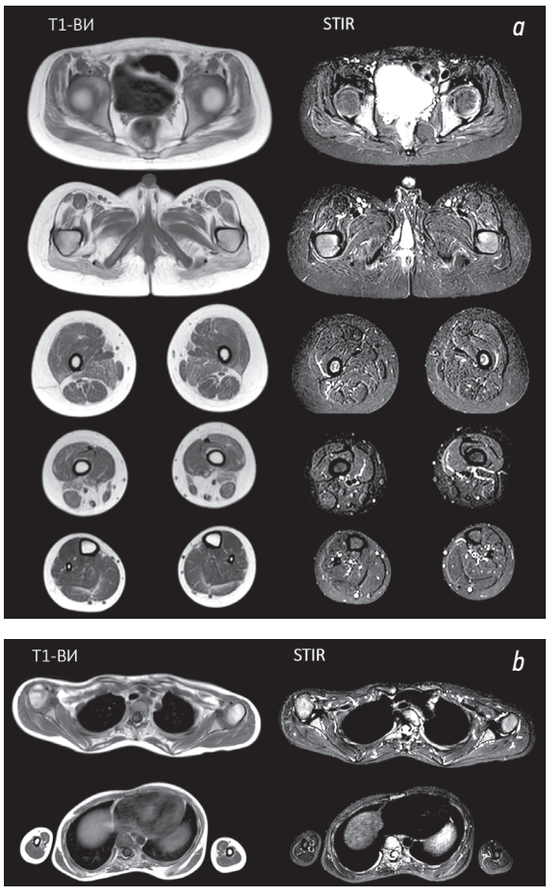


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография скелетных мышц: *a* — тазового пояса, бедер и голеней пациента; *b* — плечевого пояса пациента. Т1-ВИ — Т1-взвешенные изображения; STIR — восстановление короткой тау-инверсии
Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the skeletal muscles: *a*, of the pelvic girdle, thighs and legs of the patient; *b*, of the shoulder girdleof the patient. Т1-ВИ, Т1-weighted images; STIR, Short Tau Inversion Recovery

и мышцах разгибателей шеи, усиливающейся при длительной ходьбе, что вынуждает пациента поддерживать голову рукой. У пациента отмечено неуклонно прогрессирующее нарушение дыхательных и бульбарных функций, что требует регулярного динамического наблюдения, ежедневного контроля сатурации кислорода. Пациента наблюдает пульмонолог, в настоящее время решается вопрос о начале ночной и дневной неинвазивной искусственной вентиляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая литературные данные, ранее описанные клинические случаи, прогноз течения заболевания неблагоприятный, высокая вероятность развития нарушений ритма сердца и дилатационной кардиомиопатии, что требует надлежащего мониторирования. Пациенту необходим мультидисциплинарный подход с обязательным наблюдением пульмонолога и кардиолога не реже 1 раза в 6 мес., в связи с высокими рисками кардио-респираторных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Согласие на публикацию. Авторы получили письменное информированное добровольное согласие законных представителей пациента на публикацию персональных данных, в том числе фотографий (с закрытием лица), в научном журнале, включая его электронную версию.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. 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.

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

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

Consent for publication. The authors obtained written informed voluntary consent from the patient's legal representatives to publish personal data, including photographs (with face covering), in a scientific journal, including its electronic version.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горбунова В.Н. Молекулярная генетика — путь к индивидуальной персонализированной медицине // Педиатр. 2013. Т. 4, № 1. С. 115–121. doi: 10.17816/PED41115-121 EDN: RAWSBL

2. Земцовский Э.В., Мартынов А.И., Мазуров В.И., и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. В кн.: Национальные клинические рекомендации. 2-е изд. / под ред. Р.Г. Органова, М.Н. Мамедова. Москва: Сицилия-Полиграф, 2009. С. 221–250. EDN SXLNNL

3. Суслов В.М., Поздняков А.В., Иванов Д.О., и др. Количественная магнитно-резонансная томография как маркер эффективности терапии глюкокортикостероидами у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна // Педиатр. 2019. Т. 10, № 4. С. 31–37. doi: 10.17816/PED10431-37 EDN: XVWVYI

4. Bonne G., Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies // Handb Clin Neurol. 2013. Vol. 113. ID1367. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00007-1

5. Boriani G., Gallina M., Merlini L., et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study // Stroke. 2003. Vol. 34, N 4. P. 901–908. doi: 10.1161/01.STR.0000064322.47667.49

6. Chen Z., Ren Z., Mei W., et al. A novel SYNE1 gene mutation in a Chinese family of Emery–Dreifuss muscular dystrophy-like // BMC Med Genet. 2017. Vol. 18, N 1. ID 63. doi: 10.1186/s12881-017-0424-5

7. Connell P.S., Jeewa A., Kearney D.L., et al. A 14-year-old in heart failure with multiple cardiomyopathy variants illustrates a role for signal-to-noise analysis in gene test re-interpretation // Clin Case Rep. 2018. Vol. 7, N 1. P. 211–217. doi: 10.1002/ccr3.1920

8. Gayathri N., Taly A.B., Sinha S., et al. Emery dreifuss muscular dystrophy: a clinico-pathological study // Neurol India. 2006. Vol. 54, N 2. P. 197–199.

9. Heller S.A., Shih R., Kalra R., Kang P.B. Emery-Dreifuss muscular dystrophy // Muscle Nerve. 2020. Vol. 61, N 4. P. 436–448. doi: 10.1002/mus.26782

10. Jimenez-Escrig A., Gobernado I., Garcia-Villanueva M., Sanchez-Herranz A. Autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by a novel mutation (R225Q) in the lamin A/C gene identified by exome sequencing // Muscle Nerve. 2012. Vol. 45, N 4. P. 605–610. doi: 10.1002/mus.22324

11. Lee S.J., Lee S., Choi E., et al. A novel SYNE2 mutation identified by whole exome sequencing in a Korean family with Emery–Dreifuss muscular dystrophy // Clin Chim Acta. 2020. Vol. 506. P. 50–54. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.021

12. Li Y.-L., Cheng X.-N., Lu T., et al. Syne2b/nesprin-2 is required for actin organization and epithelial integrity during epiboly movement in zebrafish // Front Cell Dev Biol. 2021. Vol. 9. ID 671887. doi: 10.3389/fcell.2021.671887

13. Madej-Pilarczyk A., Kochański A. Emery–Dreifuss muscular dystrophy: the most recognizable laminopathy // Folia Neuropathol. 2016. Vol. 54, N 1. P. 1–8. doi: 10.5114/fn.2016.58910

14. Madej-Pilarczyk A. Clinical aspects of Emery–Dreifuss muscular dystrophy // Nucleus. 2018. Vol. 9, N 1. P. 268–274. doi: 10.1080/19491034.2018.1462635

15. Mah J.K., Korngut L., Fiest K.M., et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies // Can J Neurol Sci. 2016. Vol. 43, N 1. ID 163. doi: 10.1017/cjn.2015.311

16. Marchel M., Madej-Pilarczyk A., Tymińska A., et al. Echocardiographic features of cardiomyopathy in Emery–Dreifuss muscular dystrophy // Cardiol Res Pract. 2021. Vol. 2021. ID 8812044. doi: 10.1155/2021/8812044

17. Mercuri E., Jungbluth H., Muntoni F. Muscle imaging in clinical practice: diagnostic value of muscle magnetic imaging in inherited neuromuscular disorders // Curr Opin Neurol. 2005. Vol. 18, N 5. P. 126–137. doi: 10.1097/01.wco.0000183947.01362.fe

18. Muchir A., Worman H.J. Emery–Dreifuss muscular dystrophy // Curr Neurol Neurosci Rep. 2007. Vol. 7, N 1. P. 78–83. doi: 10.1007/s11910-007-0025-3

19. Puckelwartz M., McNally E.M. Emery–Dreifuss muscular dystrophy // Handb Clin Neurol. 2011. Vol. 101. P. 155–166. doi: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00012-8

20. Worman H.J., Ostlund C., Wang Y. Diseases of the nuclear envelope // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010. Vol. 2. ID a000760. doi: 10.1101/cshperspect.a000760

21. Zhang Q., Bethmann C., Worth N.F., et al. Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery–Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity // Hum Mol Genet. 2007. Vol. 16, N 23. P. 2816–2833. doi: 10.1093/hmg/ddm238

REFERENCES

1. Gorbunova VN. Molecular genetics — a way to the individual personalized medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2013;4(1): 115–121. doi: 10.17816/PED41115-121 EDN: RAWSBL
2. Zemtsovsky EV, Martynov AI, Mazurov VI, et al. Hereditary disorders of connective tissue. In: Organov RG, Mamedov MN, editors. *National Clinical Recommendations. 2nd ed*. Moscow: Sicily-Polygraph; 2009. P. 221–250. EDN SXLNNL (In Russ.)
3. Suslov VM, Pozdnyakov AV, Ivanov DO, et al. Quantitative MRI as marker of the effectiveness of steroid treatment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):31–37. doi: 10.17816/PED10431-37 EDN: XVWVYI
4. Bonne G, Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1367. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00007-1
5. Boriani G, Gallina M, Merlini L, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery–Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke*. 2003;34(4):901–908. doi: 10.1161/01.STR.0000064322.47667.49
6. Chen Z, Ren Z, Mei W, et al. A novel SYNE1 gene mutation in a Chinese family of Emery–Dreifuss muscular dystrophy-like. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):63. doi: 10.1186/s12881-017-0424-5
7. Connell PS, Jeewa A, Kearney DL, et al. A 14-year-old in heart failure with multiple cardiomyopathy variants illustrates a role for signal-to-noise analysis in gene test re-interpretation. *Clin Case Rep*. 2018;7(1):211–217. doi: 10.1002/ccr3.1920
8. Gayathri N, Taly AB, Sinha S, et al. Emery dreifuss muscular dystrophy: a clinico-pathological study. *Neurol India*. 2006;54(2): 197–199.
9. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020;61(4):436–448. doi: 10.1002/mus.26782
10. Jimenez-Escrig A, Gobernado I, Garcia-Villanueva M, Sanchez-Herranz A. Autosomal recessive Emery–Dreifuss muscular dystrophy caused by a novel mutation (R225Q) in the lamin A/C gene identified by exome sequencing. *Muscle Nerve*. 2012;45(4):605–610. doi: 10.1002/mus.22324
11. Lee SJ, Lee S, Choi E, et al. A novel SYNE2 mutation identified by whole exome sequencing in a Korean family with Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Clin Chim Acta*. 2020;506:50–54. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.021
12. Li Y-L, Cheng X-N, Lu T, et al. Syne2b/nesprin-2 is required for actin organization and epithelial integrity during epiboly movement in zebrafish. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:671887. doi: 10.3389/fcell.2021.671887
13. Madej-Pilarczyk A, Kochański A. Emery–Dreifuss muscular dystrophy: the most recognizable laminopathy. *Folia Neuropathol*. 2016;54(1):1–8. doi: 10.5114/fn.2016.58910
14. Madej-Pilarczyk A. Clinical aspects of Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Nucleus*. 2018;9(1):268–274. doi: 10.1080/19491034.2018.1462635
15. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(1):163. doi: 10.1017/cjn.2015.311
16. Marchel M, Madej-Pilarczyk A, Tymińska A, et al. Echocardiographic features of cardiomyopathy in Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Cardiol Res Pract*. 2021;2021:8812044. doi: 10.1155/2021/8812044
17. Mercuri E, Jungbluth H, Muntoni F. Muscle imaging in clinical practice: diagnostic value of muscle magnetic imaging in inherited neuromuscular disorders. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(5):126–137. doi: 10.1097/01.wco.0000183947.01362.fe
18. Muchir A, Worman HJ. Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(1):78–83. doi: 10.1007/s11910-007-0025-3
19. Puckelwartz M, McNally EM. Emery–Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2011;101:155–166. doi: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00012-8
20. Worman HJ, Ostlund C, Wang Y. Diseases of the nuclear envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2:a000760. doi: 10.1101/cshperspect.a000760
21. Zhang Q, Bethmann C, Worth NF, et al. Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery-Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet*. 2007;16(23):2816–2833. doi: 10.1093/hmg/ddm238

ОБ АВТОРАХ

***Василий Михайлович Суслов,** канд. мед. наук, доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-5903-8789; eLibrary SPIN: 4482-9918; e-mail: vms.92@mail.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ректор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

AUTHORS' INFO

***Vasily M. Suslov,** MD, PhD, Associate Professor of the Department of Rehabilitation of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-5903-8789; eLibrary SPIN: 4482-9918; e-mail: vms.92@mail.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Rector, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Дмитрий Игоревич Руденко, д-р мед. наук, ассистент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0008-2770-6755; eLibrary SPIN: 8002-0690; e-mail: dmrud_h2@mail.ru

Лариса Николаевна Либерман, ассистент кафедры реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0002-5791-6872; eLibrary SPIN: 5805-9232; e-mail: Lalieber74@gmail.com

Галина Анатольевна Суслова, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой реабилитологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-7448-762X; eLibrary SPIN: 8110-0058; e-mail: docgas@mail.ru

AUTHORS' INFO

Dmitry I. Rudenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Department of Rehabilitation of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0008-2770-6755; eLibrary SPIN: 8002-0690; e-mail: dmrud_h2@mail.ru

Larisa N. Liberman, Assistant Professor, Department of Rehabilitation of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0002-5791-6872; eLibrary SPIN: 5805-9232; e-mail: Lalieber74@gmail.com

Galina A. Suslova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Rehabilitation of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-7448-762X; eLibrary SPIN: 8110-0058; e-mail: docgas@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15693-102

Факторная структура Опросника посттравматического роста и посттравматического обесценивания на русскоязычной выборке родственников пациентов с церебральной патологией

В.В. Бочаров[1–3], А.М. Шишкова[1], Е.С. Цыганкова[4], Ю.С. Черная[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
[4] Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Возникновение тяжелого (инвалидизирующего) заболевания у одного из членов семьи и/или необходимость обеспечивать уход за хронически больным часто становится трудным испытанием для его ближайшего окружения. Однако воздействие психотравмирующих событий может быть связано и с переживанием позитивных личностных трансформаций — посттравматическим ростом. В настоящее время отмечен острый дефицит психодиагностических методик, позволяющих одновременно оценить как негативные (деструктивные), так и позитивные (развитийные) изменения личностного функционирования родственника в ситуации хронической болезни близкого. Создание таких психодиагностических инструментов важно для формирования целостного представления о процессах, происходящих в ценностно-смысловой сфере личности под воздействием психотравмирующих событий.

Цель — верификация факторной структуры Опросника посттравматического роста и посттравматического обесценивания на русскоязычной выборке родственников пациентов с церебральной патологией.

Материалы и методы. Верификация факторной структуры опросника посттравматического роста и посттравматического обесценивания осуществлялась на выборке родственников пациентов с церебральной патологией (n = 151, средний возраст 51,77; стандартное отклонение 14,01 года). Для определения структуры русскоязычной версии опросника применен факторный анализ методом главных компонент. Критерий пригодности шкал, полученных в результате факторного анализа, был рассчитан с помощью коэффициента α-Кронбаха.

Результаты. Проведенный анализ продемонстрировал несовпадение факторной структуры оригинального конструкта с факторной структурой, полученной на русскоязычной популяции. Как для блока «Посттравматический рост» (ПТР), так и для блока «Посттравматическое обесценивание» (ПТО) была получены четырехфакторная структура: фактор 1 «Внутренняя свобода / гармония» (ПТР) — «Внутренняя скованность / нарастание диссонансов» (ПТО), фактор 2 «Энергетическая наполненность отношений / способность к эмпатическому сопереживанию» (ПТР) — «Интерперсональная истощенность» (ПТО), фактор 3 «Осмысленность жизни» (ПТР) — «Потеря смысла существования / нарастание хаоса и пустоты» (ПТО), фактор 4 «Межличностный оптимизм» (ПТР) — «Разочарование / скептицизм» (ПТО). Определение согласованности выборок содержания утверждений теста (коэффициент α-Кронбаха) показало высокую согласованность содержания, то есть достаточную надежность шкал, полученных в результате анализа факторной структуры опросника.

Выводы. Различия в факторной структуре оригинальной и адаптированной версии могут свидетельствовать о специфичности посттравматического роста / посттравматического обесценивания, в зависимости от интенсивности и характера травматического опыта. Русскоязычный вариант опросника, полученный в ходе проверки факторной структуры методики, может применяться для работы с родственниками, обеспечивающими помощь и уход за тяжело и/или хронически больными близкими.

Ключевые слова: посттравматический рост; посттравматическое обесценивание; родственники пациентов с церебральной патологией; психодиагностика; факторная структура.

Как цитировать

Бочаров В.В., Шишкова А.М., Цыганкова Е.С., Черная Ю.С. Факторная структура Опросника посттравматического роста и посттравматического обесценивания на русскоязычной выборке родственников пациентов с церебральной патологией // Педиатр. 2024. Т. 15. № 6. С. 93–102. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15693-102

Рукопись получена: 28.10.2024 **Рукопись одобрена:** 18.11.2024 **Опубликована online:** 30.12.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/PED15693-102

Factor structure of the Posttraumatic Growth and Posttraumatic Depreciation Inventory — Expanded version on the russian-language sample of relatives of patients with cerebral pathology

Victor V. Bocharov[1–3], Alexandra M. Shishkova[1], Elizaveta S. Tsygankova[4], Yulia S. Chernaya[1]

[1] V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[3] Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;
[4] Saint Petersburg clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncological), Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The occurrence of a serious (disabling) illness in one of the family members and/or the need to provide care for a chronically ill person often becomes a difficult ordeal for his inner circle. However, the impact of traumatic events may also be associated with experiencing positive personal transformations, such as posttraumatic growth. Currently, there is an acute shortage of psychodiagnostic techniques that simultaneously assess both negative (destructive) and positive (developmental) changes in the personal functioning of informal caregiver in situation of chronic illness of a loved one. The creation of valid psychodiagnostic tools is important to form a holistic view of how traumatic events affected person's values and beliefs.

AIM: Verification of the factor structure of the Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory — Expanded version on a Russian-speaking sample of relatives of patients with cerebral pathology.

MATERIALS AND METHODS: Validation of factor structure was performed on a sample of relatives of patients with cerebral pathology (*n* = 151, mean age 51.77; SD = 14.01 years). To determine the structure of the Russian-language version of the Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory — Expanded version, factor analysis was used. The suitability of scales, obtained as a result of factor analysis, was calculated using the Cronbach's alpha coefficient.

RESULTS: The analysis demonstrated the mismatch of the factor structure of the original construct with the factor structure obtained on the Russian-speaking population. A four-factor structure was obtained for both the "Posttraumatic Growth" (PTG) and the "Posttraumatic Depreciation" (PTD) blocks: 1 factor "Inner freedom/harmony" (PTG) — "Inner stiffness/increasing dissonance" (PTD), 2 factor "Energetic fullness of relationships/ability to empathize" (PTG) — "Interpersonal exhaustion" (PTD), 3 factor "Meaningfulness of life" (PTG) — "Loss the meaning of existence/the growth of chaos and emptiness" (PTD), factor 4 "Interpersonal optimism" (PTG) — "Disappointment/skepticism" (PTD). The analysis indicates sufficient reliability (Cronbach's alpha coefficient) of scales obtained as a result of factor analysis.

CONCLUSIONS: Differences in the factor structure of the original and adapted Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory — Expanded versions may indicate the specificity of the Posttraumatic Growth / Posttraumatic Depreciation, depending on the intensity and nature of the traumatic experience. The Russian-language version of the Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory — Expanded version obtained during the verification of the factor structure can be used to work with relatives providing assistance and care for seriously and/or chronically ill loved ones.

Keywords: posttraumatic growth; posttraumatic depreciation; relatives of patients with cerebral pathology; psychodiagnostics; factor structure.

To cite this article

Bocharov VV, Shishkova AM, Tsygankova ES, Chernaya YuS. Factor structure of the Posttraumatic Growth and Posttraumatic Depreciation Inventory — Expanded version on the russian-language sample of relatives of patients with cerebral pathology *Pediatrician (St. Petersburg).* 2024;15(6):93–102. DOI: https://doi.org/10.17816/PED15693-102

Received: 28.10.2024 **Accepted:** 18.11.2024 **Published online:** 30.12.2024

ECO•VECTOR

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Возникновение тяжелого (инвалидизирующего) заболевания у близкого человека — это психотравмирующее событие, которое может глубоко повлиять на психологическое благополучие опекающего его близкого, приводя к возникновению у опекающего тревожных и депрессивных расстройств, а также другой симптоматики, связанной с психологическим стрессом [1, 2, 6]. В то же время исследования последних лет показывают, что такое жизненное событие может приводить и к положительной переоценке собственной жизни — субъективно переживаемой как личностный рост [3, 4, 9].

В настоящее время для измерения позитивных личностных трансформаций, переживаемых человеком в результате психотравмирующих событий, большинство исследователей используют различные версии «Опросника посттравматического роста» (Posttraumatic Growth Inventory, PTGI) Tedeschi и Calhoun [14].

Наиболее современная версия этого инструмента — «Posttraumatic Growth and Posttraumatic Depreciation Inventory — Expanded version» (PTGDI-X) [13] — позволяет одновременно оценить не только положительные (посттравматичический рост, ПТР), но и негативные изменения психического функционирования (посттравматическое обесценивание, ПТО). Исследования показывают, что ПТР и ПТО могут формироваться одновременно и независимо друг от друга, а их оценка значима для формирования целостного представления о процессах, происходящих в ценностно-смысловой сфере личности под воздействием психотравмирующих событий [7, 10].

Авторами данной статьи проведена кросс-культурная адаптация и первичная апробация PTGDI-X, русскоязычная версия которого получила название «Опросник посттравматического роста и посттравматического обесценивания» (ОПРПО) [5].

Цель настоящей работы — верификация факторной структуры ОПРПО на русскоязычной выборке родственников пациентов с церебральной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — кросс-секционное.

Критерии включения: наличие близких родственных отношений (родители, супруги или дети) с больными, страдающими церебральной патологией; возраст обследуемого родственника более 18 лет; добровольное согласие обследуемого родственника на участие в исследовании. В качестве критериев невключения в исследование выступали: наличие у обследуемого родственника грубых психических или интеллектуальных расстройств в актуальном состоянии или в анамнезе; наличие у обследуемого тяжелых соматических и/или неврологических заболеваний в состоянии выраженной декомпенсации, препятствующих прохождению обследования; наличие у обследуемого острой психической патологии, не позволяющей установить продуктивный рабочий контакт; возраст опекаемого больного менее 18 лет; наличие у опекаемого больного коморбидной патологии, существенно меняющей характер ухода за больным.

Постановку диагноза больным осуществляли эксперты-врачи по международной классификации болезней МКБ-10. Обследование было проведено на базах Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева и Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова.

Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», протокол № ЭК-И-11/23 от 28.02.2023.

Объект исследования

Определение факторной структуры осуществлялось на выборке из 151 человека (средний возраст 51,77; стандартное отклонение (SD) = 14,01 года). Среди пациентов, родственники (родители, супруги и дети) которых участвовали в обследовании, 51 человек (34 %) страдал от последствий острого нарушения мозгового кровообращения (I69), 48 (32 %) проходили лечение в связи с травмами головного или спинного мозга (S06; T90.2; T90.5; T91.3), 52 человека (34 %) — в связи с первичными/вторичными злокачественными или доброкачественными новообразованиями головного и/или спинного мозга (C71.1–C71.8; D32.1; D33.4).

Методы исследования. Характеристика опросника

Англоязычная версия методики (PTGDI-X), по описанию авторов-разработчиков, включает 5 факторов: «Отношение к другим» (Relating to Others), «Новые возможности» (New Possibilities), «Сила личности» (Personal Strength), «Духовные изменения» (Spiritual Change) «Ценность жизни» (Appreciation of Life) [13].

Поскольку опросник одновременно оценивает положительные и негативные личностные преобразования в вышеуказанных сферах, каждый из факторов имеет 2 шкалы, одна используется для оценки ПТР, другая — для измерения ПТО. Таким образом, оригинальный опросник PTGDI-X включает 10 шкал, которые образуют 2 блока: блок «Посттравматический рост» и блок «Посттравматическое обесценивание» соответственно. Респонденты оценивают утверждения, образующие шкалы по 6-балльной шкале Ликерта в диапазоне от 0 (Я не испытал этого изменения в результате пережитого мной кризиса) до 5 (В результате пережитого мной кризиса я испытываю эти изменения в очень большой степени).

Статистический анализ

В рамках оценки психометрических показателей методики проводили анализ надежности и согласованности

пунктов опросника. Для каждой шкалы рассчитывали критерий пригодности с помощью коэффициента α-Кронбаха. Для определения структуры русскоязычной версии PTGDI-X (ОПРПО) применяли факторный анализ, методом главных компонент с последующим varimax-вращением с нормализацией Кайзера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ групп респондентов, выделенных на основе нозологии опекаемого родственника, не входил в задачи настоящего исследования и будет представлен в следующих публикациях. Процедура верификации методики была осуществлена без разделения респондентов на подгруппы. Основные социо-демографические и клинические характеристики обследуемых родственников и опекаемых ими пациентов представлены в табл. 1.

Эксплораторный факторный анализ

В соответствии с современными представлениями о ПТР и ПТО как относительно независимых конструктах [7],

Таблица 1. Основные социо-демографические и клинические характеристики обследованных родственников и опекаемых ими пациентов

Table 1. The sociodemographic and clinical characteristics of relatives and patients

Социо-демографические и клинические характеристики / Sociodemographic and clinical characteristics	*n* (%)
Пол / Relatives' gender: • мужской / male • женский / female	 23 (15,24) 128 (84,76)
Возраст обследованных родственников, лет / Relatives' age, years / mean (*M* ± SD)	51,77 (±14,01)
Родство / Relationship to patient: • отец / father • мать / mother • муж / husband • жена / wife • сын / son • дочь / daughter	 5 (3,3) 38 (25,2) 6 (3,9) 44 (29,2) 13 (8,6) 45 (29,8)
Образование родственника / Relatives' education: • среднее / average • среднее специальное / secondary special • незаконченное высшее / unfinished higher education • высшее / higher	 8 (5,3) 36 (23,8) 6 (4) 101 (66,9)
Работа родственника / Employment status: • не работает / not working • работает / working	 59 (39) 92 (61)
Проживание с пациентом / Living with patient: • совместное / together • раздельное / separate	 106 (70,2) 45 (29,8)
Пол пациента / Patients' gender: • мужской / male • женский / female	 87 (57,6) 64 (42,4)
Образование пациента / Patients' education: • неполное среднее / incomplete secondary • среднее / average • среднее специальное / secondary special • незаконченное высшее / unfinished higher education • высшее / higher education	 9 (6) 9 (6) 58 (38,4) 3 (2) 72 (47,6)
Работа пациента / Patients' work: • не работает / not working • работает / working	 137 (90,7) 14 (9,3)
Возраст пациента, лет / Patients' age, years / mean (*M* ± SD)	55,26 (±19,1)
Возраст начала заболевания, лет / Age of the patients' disease onset, years / mean (*M* ± SD)	50,8 (±21,2)
Длительность заболевания, лет / Duration of the disease, years / mean (*M* ± SD)	4,21 (±7,8)

Примечание: SD — стандартное отклонение.
Note: SD — standard deviation.

определение факторной структуры ОПРПО осуществляли по соответствующим блокам отдельно. В ходе анализа из обеих блоков был удален 24-й вопрос, поскольку он имел самую низкую общность как в блоке ПТР, так и в блоке ПТО: 0,35 и 0,25 соответственно.

В результате проведенного факторного анализа блока ПТР было выделено 4 фактора, суммарно объясняющих 62,66 % общей дисперсии. Для полученной факторной модели Кайзера–Майера–Олкина (КМО) = 0,907, критерий сферичности Бартлетта: $\chi^2 = 1563{,}79$, $df = 276$, $p < 0{,}000$. Факторный анализ блока ПТО также позволил выявить 4 фактора, суммарно объясняющих 58,43 % общей дисперсии, КМО = 0,847, критерий сферичности Бартлетта: $\chi^2 = 1272{,}8$, $df = 276$, $p < 0{,}000$.

Распределение факторных нагрузок представлено в табл. 2 и 3. При интерпретации анализировали нагрузки, превышающие 0,2. Признак включали в интерпретацию

Таблица 2. Результаты факторного анализа блока «Посттравматический рост»
Table 2. Results of factor analysis of Posttraumatic growth dimension

	Утверждения / Statements	Факторы / Factors			
		1	2	3	4
1.	У меня изменились представления о том, что важно в жизни / My concepts of what is vitally important changed	–	0,430	–	–
2.	Я ощущаю бóльшую гармонию с миром / I feel more harmony with the surrounding	0,555	–	–	–
3.	Я глубже ощущаю ценность своей жизни / I feel the worth of my life deeper	–	–	0,413	–
4.	У меня появились новые интересы / I have new passions	0,746	–	–	–
5.	Я чувствую бóльшую уверенность в своих силах / I feel more confidence in myself	0,535	–	–	–
6.	Мое понимание духовности возросло / My understanding of spirituality has grown	–	–	0,690	–
7.	Я более ясно вижу, что могу рассчитывать на людей в трудной жизненной ситуации / I am far more conscious that I can rely on people in difficult situations	–	–	–	0,789
8.	Я увидел(а) свою жизнь в новой перспективе / I saw my life in a new perspective	0,588	–	–	–
9.	Я вижу смысл жизни более ясно / I see the meaning of life more clearly	–	–	–	0,589
10.	Я чувствую бóльшую близость с другими / I feel closer to others	–	–	–	0,469
11.	Я свободнее выражаю свои эмоции / I express my feelings more freely	0,529	–	–	–
12.	Я более уверен(а) в том, что смогу справиться с трудностями / I'm more confident that I can cope with the challenges	–	0,558	–	–
13.	Я могу лучше проживать свою жизнь / I can live my life better	0,664	–	–	–
14.	Я больше принимаю то, как устроена жизнь / I'm more accepting of how life works	–	–	0,483	–
15.	Я больше ценю каждый день / I value every day more	–	–	0,585	–
16.	Я ощущаю бóльшую связь со всем существующим / I feel closer to everything that exists	0,526	–	–	–
17.	У меня появились новые возможности, которых иначе бы не было / I have other possibilities that otherwise would not exist	0,739	–	–	–
18.	У меня больше сочувствия к другим / I feel more empathy to others	–	0,704	–	–
19.	Я больше вкладываюсь в свои отношения с окружающими / I invest more in my relationships with others	–	0,569	–	–
20.	Я скорее попытаюсь изменить то, что нужно изменить / I would rather attempt to change what needs to be changed	–	0,717	–	–
21.	Моя вера в Бога усилилась / My faith in God is strengthened	–	–	0,774	–
22.	Я понял(а), что я сильнее, чем мне казалось / I realized that I am stronger than I thought	–	0,619	–	–
23.	Я узнал(а) много хорошего о людях / I realized a lot of good things about people	–	–	–	0,782
24.	Я больше сопереживаю тем, кто нуждается / I empathize more with those who need	–	0,711	–	–

Примечание. Обращаем внимание, что перевод утверждений не совпадает с оригинальной версией опросника (PTGDI-X), поскольку представляет собой перевод адаптированного русскоязычного варианта.
Note. Please note, that the translation of the statements does not coincide with the original version of the PTGDI-X, since it is a translation of the adapted Russian version.

Таблица 3. Результаты факторного анализа блока «Посттравматическое обесценивание»
Table 3. Results of factor analysis of Posttraumatic depreciation dimension

	Утверждения / Statements	Факторы / Factors			
		1	2	3	4
1.	Мне стало трудно расставить приоритеты, определить, что важно в жизни / It became difficult for me to determine what matters in life	–	–	0,746	–
2.	Я ощущаю меньшую гармонию с миром / I feel less harmony with the surrounding	–	–	0,633	–
3.	Я меньше ощущаю ценность своей жизни / I feel less worth in my life	–	–	0,600	–
4.	Круг моих интересов сократился / My circle of passions has decreased	0,663	–	–	–
5.	Я чувствую, что моя уверенность в себе уменьшилась / I feel like my confidence has decreased	–	0,424	–	–
6.	Мое понимание духовности, скорее, запуталось / My understanding of spirituality is rather confused	–	–	–	0,638
7.	Я более ясно вижу, что не могу рассчитывать на людей в трудной жизненной ситуации / I am far more conscious that I cannot rely on people in difficult life situations	–	–	–	0,601
8.	Перспектива моей жизни стала более туманной / The perspective of my life has become foggier	0,751	–	–	–
9.	Смысл моей жизни для меня стал менее отчетлив / The meaning of my life has become less distinct for me	–	–	0,533	–
10.	Я ощущаю бóльшую отчужденность от других / I feel more alienation from others	–	–	0,463	–
11.	Я реже готов(а) открыто выражать свои эмоции / I'm less likely to be open about my emotions	0,482	–	–	–
12.	Я менее уверен(а) в том, что смогу справиться с трудностями / I am less confident that I will be able to cope with challenges	–	–	–	0,502
13.	Я ощущаю, что мои возможности хорошо проживать жизнь сократились / I feel that my ability to live a good life has been reduced	0,766	–	–	–
14.	Я не могу принять то, как устроена жизнь / I can't accept of how life works	–	–	–	0,614
15.	Я ценю каждый день меньше, чем раньше / I value every day less than I used to	–	–	0,607	–
16.	Я ощущаю меньшую связь со всем существующим / I feel less closer to everything that exists	–	–	0,672	–
17.	Возможностей у меня стало меньше, чем могло бы быть / I have fewer possibilities than I could have had	0,792	–	–	–
18.	У меня меньше сочувствия к другим / I feel less empathy to others	–	0,758	–	–
19.	Я меньше вкладываюсь в свои отношения с окружающими / I invest less in my relationships with others	–	0,609	–	–
20.	Я вряд ли предприму попытку изменить что-то, даже если это требует изменений / I would not rather attempt to change what needs to be changed	–	0,571	–	–
21.	Моя вера в Бога ослабла / My faith in God has weakened	–	–	–	0,648
22.	Я понял(а), что я слабее, чем мне казалось / I realized that I am weaker than I thought	–	0,565	–	–
23.	Я скорее разочаровался(лась) в людях / I realized a lot of disappointing things about people	–	–	–	0,467
24.	Мне труднее сопереживать нуждам людей / It's harder for me to empathize with people's needs	–	0,791	–	–

Примечание. Обращаем внимание, что перевод утверждений не совпадает с оригинальной версией опросника (PTGDI-X), поскольку представляет собой перевод адаптированного русскоязычного варианта.
Note. Please note, that the translation of the statements does not coincide with the original version of the PTGDI-X, since it is a translation of the adapted Russian version.

того фактора, в котором его нагрузка была наибольшей.

Результаты показали лишь частичное совпадение факторной структуры оригинального конструкта с факторной структурой, полученной при валидизации методики на русскоязычной популяции. Полученные различия в распределении факторных нагрузок говорят о том, что выделенные в русскоязычной версии факторы не могут быть идентифицированы в тех же категориях, что и оригинальные. В то же время принципиальная структура факторов в ПТР и ПТО оказалась сходной. То есть определенные тенденции ПТР могут быть соотнесены с определенными тенденциями ПТО.

В соответствии со смысловым содержанием утверждений, вошедших в выделенные в результате проведенного анализа факторы, они были названы: фактор 1 «Внутренняя свобода / гармония» (ПТР) — «Внутренняя

Таблица 4. Согласованность шкал Опросника, полученных в результате факторного анализа
Table 4. Internal Consistency of the Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory — Expanded version subscales, derived from factor analysis

Шкалы / Subscales	α-Кронбаха / Cronbach's alpha coefficient
(ПТР) Внутренняя свобода/гармония / (PTG) Inner freedom/harmony	0,89
(ПТР) Энергетическая наполненность отношений / способность к эмпатическому сопереживанию / (PTG) Energetic fullness of relationships/ability to empathize	0,87
(ПТР) Осмысленность жизни / (PTG) Meaningfulness of life	0,82
(ПТР) Межличностный оптимизм / (PTG) Interpersonal optimism	0,84
(ПТР) Общий / (PTG) General scale	0,95
(ПТО) Внутренняя скованность / нарастание диссонансов / (PTD) Inner stiffness / increasing dissonance	0,83
(ПТО) Интерперсональная истощенность / (PTD) Interpersonal exhaustion	0,82
(ПТО) Потеря смысла существования / нарастание хаоса и пустоты / (PTD) Loss the meaning of existence / the growth of chaos and emptiness	0,86
(ПТО) Разочарование/скептицизм / (PTD) Disappointment/skepticism	0,81
(ПТО) Общий / (PTD) General scale	0,93

Примечание. ПТР — посттравматический рост, ПТО — посттравматическое обесценивание.
Note. PTG, Posttraumatic Growth; PTD, Posttraumatic Depreciation.

скованность / нарастание диссонансов» (ПТО), фактор 2 «Энергетическая наполненность отношений / способность к эмпатическому сопереживанию», (ПТР) — «Интерперсональная истощенность» (ПТО), фактор 3 «Осмысленность жизни» (ПТР) — «Потеря смысла существования / нарастание хаоса и пустоты» (ПТО), фактор 4 «Межличностный оптимизм» (ПТР) — «Разочарование / скептицизм» (ПТО).

Первый фактор отображает степень субъективно переживаемого опекающим родственником ощущения внутренней свободы, открытости новому опыту в ситуации болезни близкого как на когнитивном, так и на эмоциональном уровне в случае выраженности трансформаций, связанных с ПТР. В случае доминирования процессов ПТО преобладает ощущение сокращения интересов и возможностей, нарастания ощущения внутренней скованности.

Интерпретируя второй фактор, можно говорить о том, что картина внутренних переживаний при ПТР характеризуется деятельной эмпатичностью, нарастающей уверенностью в своих силах. «Интерперсональная истощенность» (ПТО) отражается в чувстве усиливающейся беспомощности, неспособности вовлекаться в проблемы других, ощущении истощенности собственных ресурсов.

Третий фактор «Осмысленность жизни» (ПТР) интерпретируют как наличие чувства большей наполненности смыслом, духовности, просветленности, принятие мира. «Потеря смысла существования» (ПТО) характеризуется нарастанием чувства хаоса и пустоты, бессмысленности существования, ощущением девальвации высших ценностей.

Четвертый фактор «Межличностный оптимизм» (ПТР) связан с ощущением доброты и надежности окружающих, чувством поддержки с их стороны. «Разочарование/скептицизм» (ПТО) характеризуется разочарованием в людях, скептическим отношением к религиозным ценностям, ощущением несправедливости окружающего мира.

Согласованность шкал Опросника посттравматического роста и посттравматического обесценивания посттравматического роста и посттравматического обесценивания, полученных в результате факторного анализа

Поскольку описанные факторы могут рассматриваться как новые шкалы, была проведена оценка надежности (согласованности и устойчивости) шкал, полученных в результате факторного анализа опросника (см. табл. 4).

Определение согласованности выборок содержания тестовых утверждений (коэффициент α-Кронбаха) показало высокую согласованность содержания, то есть достаточную надежность шкал, полученных в результате факторного анализа опросника. Коэффициент α-Кронбаха для блока ПТР составил 0,95, для блока ПТО — 0,93, α-Кронбаха отдельных шкал колебался от 0,81 до 0,89.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование было направлено на верификацию факторной структуры ОПРПО на русскоязычной выборке родственников пациентов с церебральной патологией. В результате проведенного анализа выявлена отличная от оригинального конструкта факторная структура.

В литературе отмечены противоречивые данные относительно инвариантности пятифакторной структуры в различных национальных группах. Подавляющее большинство исследований [8, 11, 13] подтверждает пятифакторный конструкт как для блока ПТР, так и для блока ПТО. В то же время в исследовании, проведенном на выборке взрослых итальяноязычных респондентов, пятифакторная структура блока ПТО не нашла подтверждения [12].

Психометрическая проверка шкал, выделенных в ходе проведения факторного анализа, показала достаточно высокий уровень коэффициента пригодности α-Кронбаха, что говорит о хорошей внутренней согласованности.

Интерпретируя данные, отражающие различия факторной структуры оригинальной и русскоязычной версии, можно говорить о том, что на настоящем этапе исследования можно выделить отдельный вариант методики ОПРПО, в большей степени соответствующий специфике изучаемого контингента (родственники, опекающие больных с церебральной патологией различного генеза).

ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве ограничения проведенного исследования следует отметить относительную малочисленность и специфичность выборки, а также стрессовой нагрузки с преимущественно хроническим характером. В последующем (по мере накопления более мощной выборки) запланировано уточнение факторной структуры с применением конфирматорного факторного анализа, а также анализ специфики феноменов ПТР/ПТО как у опекающих родственников, так и у самих больных.

ВЫВОДЫ

1. Адаптированная версия ОПРПО, полученная на русскоязычной выборке родственников пациентов с церебральной патологией, в отличие от пятифакторного оригинального конструкта, имеет четырехфакторную структуру.

2. Различия, полученные в факторной структуре оригинальной и адаптированных версий, могут свидетельствовать о специфичности ПТР/ПТО, в зависимости от интенсивности и характера травматического опыта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характер переживания травматического стресса как структурно, так и функционально может в значительной степени зависеть от особенностей травматического опыта и быть различным для лиц, ухаживающих за тяжело/хронически больными или, например, комбатантов и жертв стихийных бедствий. В этой связи на основе базового опросника целесообразно создавать узкоспециализированные версии, учитывающие характер травматических событий.

Новый русскоязычный вариант ОПРПО, полученный в ходе проверки факторной структуры методики, может применяться для работы с родственниками, обеспечивающими помощь и уход за тяжело и/или хронически больными близкими.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00090 (https://rscf.ru/project/23-25-00090).

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

Информированное согласие на участие в исследовании. Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», протокол № ЭК-И-1/23 от 28.02.2023.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as read and approved the final version before its publication.

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-25-00090 (https://rscf.ru/project/23-25-00090).

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

Patients' consent. Written consent was obtained from all the study participants. The study was approved by local ethic committee of the Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology , protocol No. EK-I-1/23 from 28.02.2023.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лутова Н.Б., Макаревич О.В. Семейная обремененность родственников больных депрессией и шизофренией: сравнительный анализ // Российский психиатрический журнал. 2022. № 2. С. 61–69. doi: 10.47877/1560-957X-2022-10207 EDN: RXFPGI

2. Некрасова Ю.Ю., Борисов И.В., Канарский М.М., и др. Реабилитационная среда для пациентов с хроническим нарушением сознания // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. Т. 4, № 2. С. 90–104. doi: 10.36425/rehab106538 EDN: YQUNSI

3. Сергиенко А.И. Эмоциональная дезадаптация и посттравматический рост родителя ребенка с ОВЗ: связь с субъективным восприятием тяжести симптоматики и с возрастом ребен-

ка // Клиническая и специальная психология. 2019. Т. 8, № 4. С. 93–106. doi: 10.17759/cpse.2019080406 EDN: BVYQVH
4. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Цыганкова Е.С., Грановская Е.А. Посттравматический рост и связанные с ним факторы у родственников, опекающих больных онкологическими заболеваниями. Систематический обзор (Сообщение 2) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2024. Т. 58, № 2. С. 29–44. doi: 10.31363/2313-7053-2024-2-875 EDN: VPKDHL
5. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Цыганкова Е.С., Черная Ю.С. Кросс-культурная адаптация и первичная апробация русскоязычной версии методики Опросник Посттравматического Роста и Посттравматического Обесценивания — ОПРПО (Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory — Expanded version) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2024. Т. 58, № 3. С. 74–85. doi: 10.31363/2313-7053-2024-942 EDN: FOPMQN
6. Шишкова А.М., Бочаров В.В., Твердохлебова А.М., и др. Взаимосвязь психологического дистресса, базовых убеждений и восприятия семейных отношений у родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией // Педиатр. 2022. Т. 13, № 4. С. 115–127. doi: 10.17816/PED134115-127 EDN: EHTPPA
7. Cann A., Calhoun L.G., Tedeschi R.G., Solomon D.T. Posttraumatic growth and depreciation as independent experiences and predictors of well-being // J Loss Trauma. 2010. Vol. 15, N 3. P. 151–166. doi: 10.1080/15325020903375826
8. Ho S.M.Y., Cheng C.-T., Shih S.-M., et al. The Chinese version of Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory-Expanded version (PTGDI-X) for cancer survivors // Support Care Cancer. 2022. Vol. 30, N 1. P. 237–249. doi: 10.1007/s00520-021-06223-8
9. Knauer K., Bach A., Schäffeler N., et al. Personality traits and coping strategies relevant to posttraumatic growth in patients with cancer and survivors: a systematic literature review // Curr Oncol. 2022. Vol. 29, N 12. P. 9593–9612. doi: 10.3390/curroncol29120754
10. Pięta M., Rzeszutek M. The role of resilience in daily experiences of posttraumatic growth, affect, and HIV/AIDS stigma among people living with HIV // Sci Rep. 2023. Vol. 13, N 1. ID 9398. doi: 10.1038/s41598-023-36598-z
11. Ramos C., Leal I., Marôco A.L., Tedeschi R.G. The posttraumatic growth inventory: factor structure and invariance in a sample of breast cancer patients and in a nonclinical sample // Span J Psychol. 2016. Vol. 19. ID E64. doi: 10.1017/sjp.2016.65
12. Romeo A., Di Tella M., Rutto F., et al. Expanded version of the Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory: Scale validation and refinement among Italian adults // Psychol Trauma. 2023. Vol. 15, N 1. P. 1–9. doi: 10.1037/tra0001203
13. Taku K., Tedeschi R.G., Shakespeare-Finch J., et al. Posttraumatic growth (PTG) and posttraumatic depreciation (PTD) across ten countries: Global validation of the PTG-PTD theoretical model // Pers Individ Differ. 2021. Vol. 169. ID 110222. doi: 10.1016/j.paid.2020.110222
14. Tedeschi R.G., Calhoun L.G. The posttraumatic growth inventory: Measuring the positive legacy of trauma // J Trauma Stress. 1996. Vol. 9, N 3. P. 455–471. doi: 10.1007/BF02103658

REFERENCES

1. Lutova NB, Makarevich OV. Familial burden in relatives of patients with depression and patients with schizophrenia: a comparative analysis. *Russian journal of psychiatry*. 2022;(2):61–69. doi: 10.47877/1560-957X-2022-10207 EDN: RXFPGI
2. Nekrasova IY, Borisov IV, Kanarsky MM, et al. Rehabilitation environment for patients with chronic impairment of consciousness. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(2):90–104. doi: 10.36425/rehab106538 EDN: YQUNSI
3. Sergienko AI. Emotional disadaptation and post-traumatic growth in parents of children with disabilities: a link with severity of symptoms and the age of the child. *Clinical Psychology and Special Education*. 2019;8(4):93–106. doi: 10.17759/cpse.2019080406 EDN: BVYQVH
4. Shishkova AM, Bocharov VV, Tsygankova ES, Granovskaya EA. Posttraumatic growth and related factors among relatives, caring for cancer patients. Systematic review (part 2). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024;58(2):29–44. doi: 10.31363/2313-7053-2024-2-875 EDN: VPKDHL
5. Shishkova AM, Bocharov VV, Elizaveta TsS, Chernaya YuS. Cross-cultural adaptation and primary approbation of the Russian version of Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory — Expanded version. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024;58(3):74–85. doi: 10.31363/2313-7053-2024-942 EDN: FOPMQN
6. Shishkova AM, Bocharov VV, Tverdokhlebova AM, et al. Interrelationship of psychological distress, basic beliefs and perceptions of family relationships in informal caregivers of children and adults with epilepsy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(4):115–127. doi: 10.17816/PED134115–127 EDN: EHTPPA
7. Cann A, Calhoun LG, Tedeschi RG, Solomon DT. Posttraumatic growth and depreciation as independent experiences and predictors of well-being. *J Loss Trauma*. 2010;15(3):151–166. doi: 10.1080/15325020903375826
8. Ho SMY, Cheng C-T, Shih S-M, et al. The Chinese version of Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory-Expanded version (PTGDI-X) for cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2022;30(1):237–249. doi: 10.1007/s00520-021-06223-8
9. Knauer K, Bach A, Schäffeler N, et al. Personality traits and coping strategies relevant to posttraumatic growth in patients with cancer and survivors: a systematic literature review. *Curr Oncol*. 2022;29(12):9593–9612. doi: 10.3390/curroncol29120754
10. Pięta M, Rzeszutek M. The role of resilience in daily experiences of posttraumatic growth, affect, and HIV/AIDS stigma among people living with HIV. *Sci Rep*. 2023;13(1):9398. doi: 10.1038/s41598-023-36598-z
11. Ramos C, Leal I, Marôco AL, Tedeschi RG. The posttraumatic growth inventory: factor structure and invariance in a sample of breast cancer patients and in a nonclinical sample. *Span J Psychol*. 2016;19:E64. doi: 10.1017/sjp.2016.65
12. Romeo A, Di Tella M, Rutto F, et al. Expanded version of the Posttraumatic Growth and Depreciation Inventory: Scale validation and refinement among Italian adults. *Psychol Trauma*. 2023;15(1):1–9. doi: 10.1037/tra0001203
13. Taku K, Tedeschi RG, Shakespeare-Finch J, et al. Posttraumatic growth (PTG) and posttraumatic depreciation (PTD) across ten countries: Global validation of the PTG-PTD theoretical model. *Pers Individ Differ*. 2021;169:110222. doi: 10.1016/j.paid.2020.110222
14. Tedeschi RG, Calhoun LG. The posttraumatic growth inventory: Measuring the positive legacy of trauma. *J Trauma Stress*. 1996;9(3):455–471. doi: 10.1007/BF02103658

ОБ АВТОРАХ

***Виктор Викторович Бочаров,** канд. психол. наук, заведующий лабораторией клинической психологии и психодиагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры общей и прикладной психологии с курсами медико-биологических дисциплин и педагогики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры психологии кризисных и экстремальных ситуаций ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID: 0000-0003-0874-4576; eLibrary SPIN: 2199-6745; e-mail: bochvikvik@gmail.com

Александра Михайловна Шишкова, канд. психол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9707-138X; eLibrary SPIN: 4493-1497; e-mail: shishaspb@mail.ru

Елизавета Сергеевна Цыганкова, медицинский психолог отделения медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0001-5821-3127; eLibrary SPIN: 4047-9150; e-mail: lisa94_94@mail.ru

Юлия Сергеевна Черная, младший научный сотрудник, лаборатория клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2646-2145; eLibrary SPIN: 1882-2935; e-mail: psiheja13@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Viktor V. Bocharov,** PhD, Head of Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, V.M. Bekhterev' National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of General and Applied Psychology with courses in biomedical disciplines and pedagogy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Psychology of Crisis and Extreme Situations, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-0874-4576; eLibrary SPIN: 2199-6745; e-mail: bochvikvik@gmail.com

Alexandra M. Shishkova, PhD, Senior Researcher Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, V.M. Bekhterev' National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9707-138X; eLibrary SPIN: 4493-1497; e-mail: shishaspb@mail.ru

Elizaveta S. Tsygankova, Medical Psychologist Department of Medical Rehabilitation of Patients with Somatic Diseases National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0001-5821-3127; eLibrary SPIN: 4047-9150; e-mail: lisa94_94@mail.ru

Yulia S. Chernaya, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, V.M. Bekhterev' National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2646-2145; eLibrary SPIN: 1882-2935; e-mail: psiheja13@mail.ru